

P. . . ENT COOPERATION TREA

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner
US Department of Commerce
United States Patent and Trademark
Office, PCT
2011 South Clark Place Room
CP2/5C24
Arlington, VA 22202
ETATS-UNIS D'AMERIQUE
in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 06 June 2001 (06.06.01)	
International application No. PCT/JP00/06162	Applicant's or agent's file reference P521
International filing date (day/month/year) 08 September 2000 (08.09.00)	Priority date (day/month/year) 10 September 1999 (10.09.99)
Applicant SATO, Fumie et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

29 March 2001 (29.03.01)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was

☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32, applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

<p style="text-align: center;">The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland</p> <p>Facsimile No.: (41-22) 740.14.35</p>	<p>Authorized officer</p> <p style="text-align: center; font-size: 1.2em;">Henrik Nyberg</p> <p>Telephone No.: (41-22) 338.83.38</p>
---	--

ST
Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

RECEIVED

JUL 23 2002

TECH CENTER 1800/2900

10/070643

Applicant's or agent's file reference P521	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP00/06162	International filing date (day/month/year) 08 September 2000 (08.09.00)	Priority date (day/month/year) 10 September 1999 (10.09.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07C 405/00, A61K 31/5575, A61P 9/10, 27/06, 25/20, 43/00		
Applicant TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.		

- This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
- This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

- This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 29 March 2001 (29.03.01)	Date of completion of this report 17 December 2001 (17.12.2001)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/IP00/06162

RECEIVED

JUL 23 2002

TECH CENTER 1600/2900

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP 00/06162

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-8	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-8	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-8	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Document 1: EP, 510154, A1 (Schering AG), 28 October 1992 (28.10.92)

Document 2: JP, 7-285929, A (Taisho Pharmaceutical Co.), 31 October 1995 (31.10.95); pages 2-5

Document 3: WO, 95/18101, A1 (Taisho Pharmaceutical Co.), 6 July 1995 (06.07.95)

Document 4: WO, 95/06634, A (Schering AG), 9 March 1995 (09.03.95)

Document 5: WO, 94/08959, A1 (Taisho Pharmaceutical Co.), 28 April 1994 (28.04.94)

The inventions set forth in Claims 1-8 are novel and involve an inventive step relative to Documents 1-5, cited in the international search report.

The inventions set forth in Claims 1-8 describe prostaglandin derivatives wherein the α -chain includes an alkylene chain of at least 2 carbon atoms from the terminal carboxyl group to O or S, and the cyclopentane ring has a halogen and a hydroxyl group, and Documents 1-5 cited in the international search report do not disclose such prostaglandin derivatives, nor are these obvious from disclosures in Documents 1-5. Moreover, the claimed prostaglandin derivatives have the useful advantage of

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP 00/06162

having outstanding PGD-2-like agonist activity and a
sleep-inducing action.

PN : EP 510154 A1 921028
AN : EP 91919671 911108
PR : DE 4036140 901109
NO : WO 9208697
DS : AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE
MC : C07C-405/00
IC : A61K- 31:557
ET : 9-HALOGEN-11-g(b)-HYDROXY PROSTAGLANDIN DERIVATIVE, PROCESS FOR PRODUCING IT AND ITS USE AS A MEDICAMENT
FT : DERIVES DE LA 9-HALOGENE-11-g(b)-HYDROXYPROSTAGLANDINE, PROCEDES DE FABRICATION ET APPLICATION COMME MEDICAMENT
GT : 9-HALOGEN-11-g(b)-HYDROXY-PROSTAGLANDINDERIVATE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL
PA : SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT Berlin und Bergkamen
IN : BUCHMANN, Bernd
IN : SKUBALLA, Werner
IN : THIERAUCH, Karl-Heinz
IN : VERHALLEN, Peter

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁵ : C07C 405/00, A61K 31/557		A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 92/08697 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 29. Mai 1992 (29.05.92)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE91/00881 (22) Internationales Anmeldedatum: 8. November 1991 (08.11.91) (30) Prioritätsdaten: P 40 36 140.3 9. November 1990 (09.11.90) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHE- RING AKTIENGESELLSCHAFT, BERLIN UND BERGKAMEN [DE/DE]; Müllerstrasse 170-178, D- 1000 Berlin 65 (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : BUCHMANN, Bernd [DE/DE]; Flemingstrasse 5a, D-1000 Berlin 21 (DE). SKUBALLA, Werner [DE/DE]; Mattersburger Weg 12, D-1000 Berlin 37 (DE). THIERAUCH, Karl-Heinz [DE/DE]; Hochwildpfad 45, D-1000 Berlin 37 (DE). VERHALLEN, Peter [NL/DE]; Bieselheiderweg 52b, D-1000 Berlin 28 (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), CA, CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), US. Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver- öffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>	
(54) Title: 9-HALOGEN-11β-HYDROXY PROSTAGLANDIN DERIVATIVE, PROCESS FOR PRODUCING IT AND ITS USE AS A MEDICAMENT (54) Bezeichnung: 9-HALOGEN-11β-HYDROXY-PROSTAGLANDINDERIVATE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTEL- LUNG UND IHRE VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL			
<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: flex-start;"> <div style="text-align: center;"> <p>(I)</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>(a)</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>(b)</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>(c)</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>(d)</p> </div> </div>			
(57) Abstract			
<p>The invention relates to 9-halogen-11β-hydroxy prostaglandin derivatives of formula (I) in which Z is the radical (a) or (b), Hal is an α or β-fixed chlorine or fluorine atom, R¹ is the radical CH₂OH or (c), R² is a hydrogen atom, an alkyl, cycloalkyl, aryl or heterocyclic radical or R¹ is the radical (d), where R³ is an acid radical or the radical R² and R⁴ is a cycloalkyl group, and if R² is a hydrogen atom, their salts with physiological acceptable bases and their cyclodextrin clathrates, process for producing them and their pharmaceutical use.</p>			
(57) Zusammenfassung			
<p>Die Erfindung betrifft 9-Halogen-11β-hydroxy-prostaderivate der Formel (I), worin Z die Reste (a) oder (b), Hal ein α- oder β-ständiges Chlor- oder Fluoratom, R¹ den Rest CH₂OH oder (c) mit R² in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms, eines Alkyl-, Cycloalkyl-, Aryl- oder heterocyclischen Restes oder R¹ den Rest (d) mit R³ in der Bedeutung eines Säurerestes oder des Restes R² und R⁴ eine Cycloalkylgruppe, und falls R² die Bedeutung eines Wasserstoffatoms hat, deren Salze mit physiologisch verträglichen Basen bedeuten und deren Cyclodextrinclathrate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre pharmazeutische Verwendung.</p>			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	ES	Spanien	ML	Mali
AU	Australien	FI	Finnland	MN	Mongolei
BB	Barbados	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BE	Belgien	GA	Gabon	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BG	Bulgarien	GN	Guinea	NO	Norwegen
BJ	Benin	GR	Griechenland	PL	Polen
BR	Brasilien	HU	Ungarn	RO	Rumänien
CA	Kanada	IT	Italien	SD	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SE	Schweden
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SU ⁺	Soviet Union
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	TD	Tschad
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	TG	Togo
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DE	Deutschland	MC	Monaco		
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		

+ Die Bestimmung der "SU" hat Wirkung in der Russischen Föderation. Es ist noch nicht bekannt, ob solche Bestimmungen in anderen Staaten der ehemaligen Sowjetunion Wirkung haben.

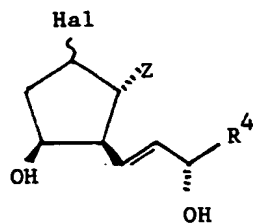
9-Halogen-11 β -hydroxy-prostaglandinderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue 9-Halogen-11 β -hydroxy-prostaglandinderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel.

Aus dem sehr umfangreichen Stand der Technik der Prostaglandine und ihrer Analoga weiß man, daß diese Stoffklasse aufgrund ihrer biologischen und pharmakologischen Eigenschaften zur Behandlung von Säugetieren, einschließlich des Menschen, geeignet ist. Ihre Verwendung als Arzneimittel stößt jedoch häufig auf Schwierigkeiten. Die meisten natürlichen Prostaglandine besitzen eine für therapeutische Zwecke zu kurze Wirkungsdauer, da sie zu rasch durch verschiedene enzymatische Prozesse metabolisch abgebaut werden. Alle Strukturveränderungen haben das Ziel, die Wirkungsdauer sowie die Selektivität der Wirksamkeit zu steigern.

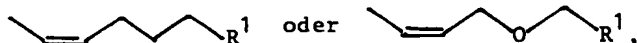
Es wurde nun gefunden, daß die neuen 9-Halogen-11 β -hydroxy-prostaglandinderivate eine hervorragende Wirkungsspezifität, bessere Wirksamkeit, längere Wirkungsdauer als natürliche Prostaglandine und deren Derivate besitzen und besonders für die orale Applikation geeignet sind.

Die Erfindung betrifft 9-Halogen-11 β -hydroxy-prostanderivate der Formel I



(I),

worin Z die Reste



Hal ein α - oder β -ständiges Chlor- oder Fluoratom,

R^1 den Rest CH_2OH oder $-\text{C}-\text{OR}^2$
mit R^2 in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms, eines Alkyl-, Cycloalkyl-,

Aryl- oder heterocyclischen Restes oder R^1 den Rest $-\text{C}-\text{NHR}^3$ mit R^3 in der Bedeutung eines Säurerestes oder des Restes R^2 und R^4 eine Cycloalkylgruppe, und falls R^2 die Bedeutung eines Wasserstoffatoms hat, deren Salze mit physiologisch verträglichen Basen bedeuten und deren Cyclodextrin-clathrate.

Als Alkylgruppen R^2 sind gerade oder verzweigte Alkylgruppen mit 1-10 C-Atomen zu betrachten, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Neopentyl, Hexyl, Heptyl, Decyl. Die Alkylgruppen R^2 können gegebenenfalls ein- bis mehrfach substituiert sein durch Halogenatome, Alkoxygruppen, gegebenenfalls substituierte Aryl- bzw. Aroylgruppen, Dialkylamino und Trialkylammonium, wobei die einfache Substitution bevorzugt sein soll. Als Substituenten seien beispielsweise genannt Fluor, Chlor oder Brom, Phenyl, Dimethylamino, Diethylamino, Methoxy, Ethoxy. Als bevorzugte Alkylgruppen R^2 sind solche mit 1-4 C-Atomen, wie z.B. Methyl, Ethyl, Propyl, Dimethylaminopropyl, Isobutyl, Butyl zu nennen.

Als Arylgruppen R^2 kommen sowohl substituierte wie auch unsubstituierte Arylgruppen in Betracht, wie beispielsweise Phenyl, 1-Naphthyl und 2-Naphthyl, die jeweils substituiert sein können durch 1-3 Halogenatome, eine Phenylgruppe, 1-3 Alkylgruppen mit jeweils 1-4 C-Atomen, eine Chloromethyl-, Fluormethyl-, Trifluormethyl-, Carboxyl-, Hydroxy- oder Alkoxygruppe mit 1-4 C-Atomen. Bevorzugt sind die Substituenten in 3- und 4-Stellung am Phenylring, zum Beispiel durch Fluor, Chlor, Alkoxy oder Trifluormethyl oder in 4-Stellung durch Hydroxy.

Die Cycloalkylgruppe R^2 kann im Ring 3-10, vorzugsweise 5 und 6 Kohlenstoffatome enthalten. Die Ringe können durch Alkylgruppen mit 1-4 Kohlenstoffatomen substituiert sein. Beispielsweise seien genannt Cyclopentyl-, Cyclohexyl, Methylcyclohexyl und Adamantyl.

Als heterocyclische Gruppen R^2 kommen 5- und 6-gliedrige Heterocyclen in Frage, die wenigstens 1 Heteroatom, vorzugsweise Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten. Beispielsweise seien genannt 2-Furyl, 2-Thienyl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, 3-Furyl, 3-Thienyl, 2-Tetrazolyl u.a.

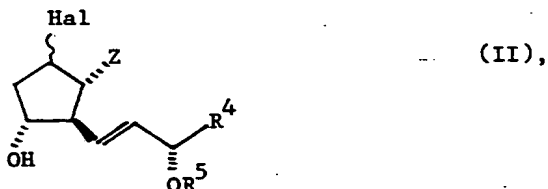
Als Säurerest R^3 kommen physiologisch verträgliche Säurereste in Frage. Als Säuren sind organische Carbonsäuren und Sulfonsäuren mit 1-15 Kohlenstoffatomen geeignet, die der aliphatischen, cycloaliphatischen, aromatischen, aromatisch-aliphatischen und heterocyclischen Reihe angehören. Diese Säuren können gesättigte, ungesättigte und/oder mehrbasisch und/oder in üblicher Weise substituiert sein. Als Beispiele für Substituenten seien Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Oxo- oder Aminogruppen oder Halogenatome erwähnt. Beispielsweise seien folgende Carbonsäuren genannt: Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Isobuttersäure, Valeriansäure, Isovaleriansäure, Capronsäure, Önanthsäure, Caprylsäure, Pelargonsäure, Caprinsäure, Undecylsäure, Laurinsäure, Tridecylsäure, Myristinsäure, Pentadecylsäure, Trimethylelessigsäure, Diethylelessigsäure, tert.-Butylelessigsäure, Cyclopropylelessigsäure, Cyclopentylelessigsäure, Cyclohexylelessigsäure, Cyclopropancarbonsäure, Cyclohexancarbonsäure, Phenylelessigsäure, Phenoxyessigsäure, Methoxyessigsäure, Ethoxyessigsäure, Mono-, Di- und Trichloressigsäure, Aminoessigsäure, Diethylaminoessigsäure, Piperidinoessigsäure, Morpholinoessigsäure, Milchsäure, Bernsteinsäure, Adipinsäure, Benzoessäure, mit Halogen-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Alkoxy- oder Carboxy-Gruppen substituierte Benzoessäuren, Nikotinsäure, Isonikotinsäure, Furan-2-carbonsäure, Cyclopentylpropionsäure. Als bevorzugte Acylreste werden solche mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen betrachtet. Als Sulfonsäuren kommen beispielsweise Alkansulfonsäuren mit 1-10 C-Atomen wie z.B. Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Isopropansulfonsäure und Butansulfonsäure sowie β -Chlorethansulfonsäure, Cyclopentansulfonsäure, Cyclohexansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, p-Chlorbenzolsulfonsäure, N,N-Dimethylaminosulfonsäure, N,N-Diethylaminosulfonsäure, N,N-Bis-(β -chlorethyl)-aminosulfonsäure, N,N-Diisobutylaminosulfonsäure, N,N-Dibutylaminosulfonsäure, Pyrrolidino-, Piperidino-, Pi-

pepazino-, N-Methylpiperazino- und Morpholinosulfonsäure in Frage. Besonders bevorzugt sind Acylreste bzw. Alkansulfonsäurereste mit 1-4 C-Atomen.

Die Cycloalkylgruppe R^4 kann im Ring 3-10, vorzugsweise 3-6 Kohlenstoffatome enthalten. Die Ringe können durch Alkylgruppen mit 1-4 Kohlenstoffatomen substituiert sein. Beispielsweise genannt seien Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Methyl-cyclohexyl insbesondere 4-Methylcyclohexyl, 4-Ethylcyclohexyl, 4-Propylcyclohexyl und Adamantyl.

Zur Salzbildung sind anorganische und organische Basen geeignet, wie sie dem Fachmann zur Bildung physiologisch verträglicher Salze bekannt sind. Beispielsweise seien genannt Alkalihydroxide, wie Natrium- und Kaliumhydroxid, Erdalkalihydroxide, wie Calciumhydroxid, Ammoniak, Amine, wie Ethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, N-Methylglucamin, Morpholin, Tris-(hydroxymethyl)-methylamin usw.

Die Erfindung betrifft außerdem ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen 9-Halogen-11 β -hydroxy-prostaderivate der Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise eine Verbindung der Formel II



worin Z, Hal und R^4 die bereits oben ausgegebenen Bedeutungen haben und R^5 ein Silylreste sein kann, beispielsweise seien genannt Trimethylsilyl, Dimethyltert.-butylsilyl, Dimethyl-hexylsilyl, Diphenyl-tert.-butylsilyl und Tribenzylsilyl, durch eine Oxidation mit Chromsäure oder einem Chromsäurederivat intermediär in ein Keton überführt, dieses anschließend durch eine Reduktion in ein Gemisch der epimeren Alkohole umgesetzt und nach Reinigung gegebenenfalls in beliebiger Reihenfolge vorhandene Schutzgruppen abspaltet und/oder eine veresterte Carboxylgruppe

0

($R^1 = -C-OR^2$) verseift und/oder reduziert wird.

Die Umsetzung der Verbindungen der Formel II zu den Verbindungen der Formel I erfolgt zunächst durch die Oxidation der freien Hydroxygruppe nach den dem Fachmann bekannten Methoden. Als Oxidationsmittel können beispielsweise dienen: Jones-Reagenz (J.Chem.Soc. 1953, 2555), Pyridiniumdichromat (Tetrahedron Letters 1979, 399), Collins-Reagenz (Tetrahedron Letters 1968, 3363), Pyridiniumchlorochromat (Tetrahedron Letters 1975, 2647), bevorzugt wird die Methode mit Pyridiniumchlorochromat.

Die Oxidation mit Jones-Reagenz wird bei Temperaturen von -40°C bis $+40^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise -20°C bis 10°C ins Aceton als Lösungsmittel durchgeführt. Die Oxidation mit Pyridiniumdichromat wird bei Temperaturen von 0°C bis 100°C , vorzugsweise 20°C bis 40°C in einem gegen das Oxidationsmittel inerten Lösungsmittel, beispielsweise Dimethylformamid, durchgeführt.

Die Oxidation mit Collins-Reagenz oder Pyridiniumchlorochromat wird bei Temperaturen von -20°C bis 50°C , vorzugsweise 0°C bis 25°C in Methylenchlorid als Lösungsmittel durchgeführt.

Die anschließende Reduktion wird nach den für den Fachmann bekannten Methoden durchgeführt, in dem das zuvor erhaltene Keton vorzugsweise mit Natriumborhydrid bei Temperaturen zwischen -40°C und $+40^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise -30°C bis 0°C in einem Gemisch aus Methanol und Tetrahydrofuran umgesetzt wird.

Nach chromatographischer Trennung der epimeren Alkohole erfolgt die Freisetzung der funktionell abgewandelten Hydroxygruppe nach bekannten Methoden.

Beispielsweise wird die Abspaltung der Silylschutzgruppe mittels einer organischen Säure, wie beispielsweise Oxalsäure, Essigsäure in einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel wie z.B. Tetrahydrofuran oder mittels einer Fluorid-Verbindung, wie beispielsweise Tetrabutylammoniumfluorid, Cäsiumfluorid, Pyridin-HF-Komplex in einem organischen Lösungsmittel, wie z.B. Tetrahydrofuran, Dioxan durchgeführt.

0

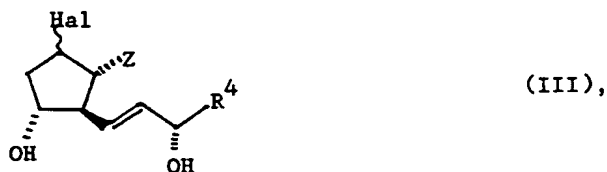
Wenn Z in der Bedeutung $R^1 = -C-OR^2$ mit $R^2 = H$ sein soll, so erfolgt eine Verseifung nach den dem Fachmann bekannten Methoden durch Umsatz mit einem Alkali oder Erdalkalihydroxid in einer wässrigen Lösung eines Alkohols. Als Alkohole kommen aliphatische Alkohole in Betracht, wie z.B. Methanol, Ethanol, Butanol usw., vorzugsweise Methanol. Als Alkalihydroxyde seien Kalium-, Natrium- und Lithiumsalze genannt. Bevorzugt sind Kalium- und Lithiumsalze. Als Erdalkalihydroxyde ist beispielsweise Calciumhydroxid geeignet. Die Umsetzung erfolgt bei $-10^\circ C$ bis $+70^\circ C$, vorzugsweise bei $+25^\circ C$.

Die Reduktion zu den Verbindungen der Formel I mit R_1 in der Bedeutung einer $-CH_2OH$ -Gruppe wird mit einem für die Reduktion von Estern oder Carbonsäuren geeigneten Reduktionsmittel wie beispielsweise Lithiumaluminiumhydrid, Diisobutylaluminiumhydrid usw. durchgeführt. Als Lösungsmittel kommen Diethylether, Tetrahydrofuran, Dimethoxyethan, Toluol usw. in Frage. Die Reduktion wird bei Temperaturen von $-30^\circ C$ bis zur Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, vorzugsweise $0^\circ C$ bis $30^\circ C$ vorgenommen.

Die Prostaglandinderivate der Formel I mit R_2 in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms können mit geeigneten Mengen der entsprechenden anorganischen Base unter Neutralisierung in ein Salz überführt werden. Beispielsweise erhält man beim Lösen der entsprechenden PG-Säuren in Wasser, das die stöchiometrische Menge der Base enthält, nach Abdampfen des Wassers oder nach Zugabe eines mit Wasser mischbaren Lösungsmittels, z.B. Alkohol oder Aceton, das feste anorganische Salz.

Zur Herstellung eines Aminsalzes, die in üblicher Weise erfolgt, wird die PG-Säure z.B. in einem geeigneten Lösungsmittel, beispielsweise Ethanol, Aceton, Diethylether, Acetonitril oder Benzol gelöst und mindestens die stöchiometrische Menge desamins dieser Lösung zugesetzt. Dabei fällt das Salz gewöhnlich in fester Form an oder wird nach Verdampfen des Lösungsmittels in üblicher Weise isoliert.

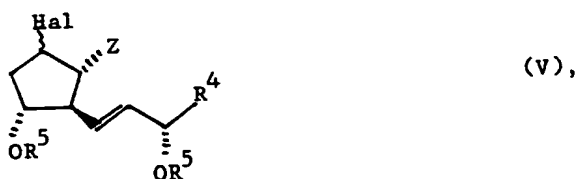
Die als Ausgangsmaterial dienenden Verbindungen der Formel II mit einer 15 silylgeschützten α -Hydroxygruppe können beispielsweise hergestellt werden, in dem man in an sich bekannter Weise ein nach EP 30377, EP 69696 und DE 3724190 bekanntes oder in Analogie zu synthetisierendes Diol der Formel III



worin Z (wenn $R^1 = -C(=O)OR^2$ mit $R^2 = H$), Hal und R^4 die bereits oben angegebenen Bedeutungen haben, durch Umsetzung mit einer Silylverbindung der Formel IV,



worin R^5 die bereits oben angegebene Bedeutung hat zu den Verbindungen der Formel V überführt.



Durch eine anschließende selektive Silyletherspaltung in der 11-Position erhält man die als Ausgangsmaterial dienenden Verbindungen der Formel II mit einer 15silylgeschützten- α -Hydroxygruppe.

Die neuen Prostaglandinanaloga der Formel I sind wertvolle Pharmaka, da die bei ähnlichem Wirkungsspektrum eine wesentlich verbesserte (höhere Spezifität) und vor allem wesentlich längere Wirkung aufweisen als die entsprechenden natürlichen Prostaglandine. Zudem wird das natürliche Prostaglandin-D₂ zu dem gefäßaktiven 9 α ,11 β -PGF₂ umgesetzt.

Die erfindungsgemäßen 9-Halogen-11 β -hydroxyprostaglandinderivate der Formel I zeichnen sich durch PGD₂-typische Eigenschaften aus, d.h. sie binden gut am PGD₂-Rezeptor.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe zeigen eine zytoprotektiven und ulkushellenden Effekt, hemmen die Magensäuresekretion und wirken damit den unerwünschten Folgen nichtsteroidaler Entzündungshemmstoffe entgegen. Sie wirken außerdem an der Leber, Nieren und auch an der Bauchspeicheldrüse zytoprotektiv.

Einige der Verbindungen wirken blutdrucksenkend und hemmen die Plättchenaggregation, außerdem haben sie regulierende Einflüsse auf den Herzrhythmus. Daraus ergeben sich Einsatzmöglichkeiten bei Durchblutungsstörungen zerebraler, koronarer und peripherer Art, bei Herzinfarkt bzw. zerebralem Insult und zerebralen Oedemen. Auch die Migräne ist in ihrer Symptomatik Plättchen-verursacht und damit eine wichtige Indikation.

Außerdem sind die Verbindungen zur Glaukom-Behandlung geeignet.

Aufgrund der hemmenden Wirkung auf Leukozyten, die einige der Verbindungen zeigen, und ihrer blockierenden Wirkung auf die Sauerstoffradikal-Freisetzung sind die Substanzen geeignet überschießende entzündliche Reaktionen des zellulären Immunantwort etwa bei Reperfusion oder bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises zu dämpfen.

Die neuen Prostaglandine können auch in Kombination, z.B. mit β -Blockern, Diuretika, Phosphodiesterasehemmern, Calciumantagonisten, Thromboxanantagonisten, Thromboxansynthetase- und Cyclooxygenasehemmern, gerinnungshemmenden Substanzen, wie auch Fibrinolytika, Leukotrienantagonisten, Leukotriensynthetasehemmern und Antigestagenen, verwendet werden.

Diejenigen Prostaglandinanaloga, die eine hohe Affinität für Rezeptoren in Membranpräparationen aus Gehirn besitzen, können in Folge ihrer Eigenschaften zur Beeinflussung psychischer Prozesse, wie z.B. Schlaf dienen.

Die Dosis der Verbindungen ist 1-1500 µg/kg/Tag, wenn sie am menschlichen Patienten verabreicht werden.

Für die medizinische Anwendung können die Wirkstoffe in eine für die Inhalation, für orale, parenterale oder lokale (z.B. vaginale) Applikation geeignete Form überführt werden. Zur Inhalation werden zweckmäßigerweise Aerosollösungen hergestellt.

Für die orale Applikation sind beispielsweise Tabletten, Dragees oder Kapseln geeignet.

Für die parenterale Verabreichung werden sterile, injizierbare, wäßrige oder ölige Lösungen benutzt.

Für die vaginale Applikation sind z.B. Zäpfchen geeignet und üblich.

Die Erfindung betrifft damit auch Arzneimittel auf Basis der Verbindungen der Formel I und üblichen Hilfs- und Trägerstoffe, einschließlich Cyclodextrinclathraten.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe sollen in Verbindung mit den in der Galenik bekannten und üblichen Hilfsstoffen, z.B. zur Herstellung von Präparaten zur Behandlung der Hypertonie oder zur Behandlung von gastrointestinalen Störungen, wie z.B. zur Abheilung von Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren, dienen. Für diesen Zweck aber auch für die übrigen Anwendungen können die Präparate 0,01 - 100 mg der aktiven Verbindung enthalten.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern, ohne daß damit eine Begrenzung vorgenommen wird.

Beispiel 1**(5Z,13E)-(9R,11S,15S)-9-Chlor-15-cyclohexyl-11,15-dihydroxy-16,17,18,19,20-pentanon-5,13-prostadiensäuremethylester**

Zu einer Lösung von 360 mg (5Z,13E)-(9R,11R,15S)-9-Chlor-15-cyclohexyl-11hydroxy-15-tert.-butyldimethylsilyloxy-16,17,18,19,20-pentanon-5,13-prostadiensäureethylester in 150 ml Methylenchlorid gibt man bei 0°C unter Argon 4,0g Pyridiniumchlorochromat und läßt anschließend 3 Stunden bei 25°C rühren. Dann versetzt man mit Celite, filtriert, wäscht gut mit Methylenchlorid nach und engt im Vakuum ein. Man erhält 355 mg (5Z,13E)-(9R,11S,15S)-9-Chlor-15-cyclohexyl-11-oxo-15-tert.-butyldimethylsilyloxy-16,17,18,19,20-pentanon-5,13-prostadiensäuremethylester als Öl.

IR (CHCl₃): 3000, 2955, 2930, 2858, 1747, 1735, 1250, 970, 838 cm⁻¹.

Das vorstehend hergestellte Keton löst man unter Argon in 15 ml Methanol/-Tetrahydrofuran (2+1) und gibt bei -30°C 200 mg Natriumborhydrid hinzu. Nach 30 Minuten Rühren bei -30°C versetzt man mit wenig Eisessig und engt im Vakuum ein. Den Rückstand nimmt man in Wasser auf, extrahiert dreimal mit Methylenchlorid, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit Sole, trocknet über Natriumsulfat und engt nach der Filtration im Vakuum ein. Das so erhaltene Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert. Mit Hexan 10-20% Essigester erhält man neben dem polareren 11-α-Epimeren Alkohol 94 mg des unpolareren (5Z,13E)-(9R,11S,15S)-9-Chlor-15-cyclohexyl-11-hydroxy-15-tert.-butyldimethylsilyloxy-16,17,18,18,19-pentanon-5,13-prostadiensäuremethylester als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3610, 3500, 3000, 2955, 2930, 2855, 1733, 1250, 975, 848 cm⁻¹.

Der vorstehend hergestellte 11β-Alkohol wird in einem Gemisch aus Essigsäure/Wasser/Tetrahydrofuran (65+35+10) für 6 Stunden auf 40°C erwärmt und anschliessend für 14 Stunden bei 24°C weiter gerührt. Unter Toluolzusatz wird im Vakuum eingeeengt und der so erhaltene Rückstand an Kieselgel chromatographiert. Mit Hexan 10-80% Essigester erhält man 55 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3605, 3430, 3000, 2950, 2928, 2858, 1730, 978 cm⁻¹.

Der als Ausgangsmaterial verwendete 15-Homosilylether wird wie folgt erhalten:

1a) (5Z,13E)-(9R,11R,15S)-9-Chlor-15-cyclohexyl-11,15-bis-tert.-butyl-dimethylsilyloxy-16,17,18,19,20-pentanor-5,13-prostadiensäuremethylester

Zu einer Lösung von 600 mg (5Z,13E)-(9R,11R,15S)-9-Chlor-15-cyclohexyl-11,15-dihydroxy-16,17,18,19,20-pentanor-5,13-prostadiensäuremethylester in 10 ml Dimethylformamid gibt man bei 0°C unter Argon 1g Imidazol und 1,1g tert.-Butyldimethylsilylchlorid und rührt 24 Stunden bei 25°C. Anschließend gibt man die Reaktionslösung auf Wasser und extrahiert mehrmals mit Hexan/Ether (1+1). Die vereinigten organischen Phasen wäscht man einmal mit Wasser, trocknet über Magnesiumsulfat, filtriert und engt im Vakuum ein. Das so erhaltene Rohprodukt reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Hexan/0-10% Essigester erhält man 584 mg der Titelverbindung als farblores Öl.

IR (CHCl₃): 3000, 2952, 2930, 2858, 1730, 1250, 975, 848 cm⁻¹.

1b) (5Z,13E)-(9R,11R,15S)-9-Chlor-15-cyclohexyl-11-hydroxy-15-tert.-butyl-dimethylsilyloxy-16,17,18,19,20-pentanor-5,13-prostadiensäuremethylester

Zu einer Lösung von 580 mg des vorstehend hergestellten Bis-silyl-ethers in 5 ml Tetrahydrofuran gibt man bei 25°C unter Argon 20 ml einer 1molaren Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran und rührt 30 Minuten bei 25°C. Anschließend verdünnt man mit 100 ml Ether, wäscht dreimal mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und engt nach Filtration im Vakuum ein. Den so erhaltenen Rückstand chromatographiert man an Kieselgel. Mit Hexan/0-10% Essigester erhält man 382 mg der Titelverbindung als farblores Öl.

IR (CHCl₃): 3605, 3520, 3000, 2955, 2930, 2858, 1732, 1252, 975, 848 cm⁻¹

Beispiel 2

(5Z,13E)-(9R,11S,15S)-9-Chlor-15-cyclohexyl-11,15-hydroxy-3-oxa-16,17,-
18,19,20-pentanor-5,13-prostadiensäure-tert.-butylester

In Analogie zu Beispiel 1 erhält man aus 360 mg (5Z,13E)-(9R,11R,15S)-9-Chlor-15-cyclohexyl-11-hydroxy-3-oxa-15-bis-tert.-butyldimethylsilyloxy-16,17,18,19,20-pentanor-5,13-prostadiensäure-tert.-butylester 98 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3600, 3415, 3200, 2988, 2930, 2858, 1742, 1238, 982 cm⁻¹

Das Ausgangsmaterial für die Herstellung der Titelverbindung erhält man gemäß Beispiel 1a,b) aus 500 mg (5Z,13E)-(9R,11R,15S)-9-Chlor-15-cyclohexyl-11,15-dihydroxy-3-oxa-16,17,18,19,20-pentanor-5,13-prostadiensäure-tert.-butylester.

Beispiel 3

(5Z,13E)-(9R,11S,15S)-9-Fluor-15-cyclohexyl-11,15-dihydroxy-16,17,18,19,-
20-pentanor-5,13-prostadiensäuremethylester

In Analogie zu Beispiel 1 erhält man aus 1,03 g (5Z,13E)-(9R,11R,15S)-9-Fluor-15-cyclohexyl-11-hydroxy-15-tert.-butyldimethylsilyloxy-16,17,18,-19,20-pentanor-5,13-prostadiensäuremethylester 210 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3645, 3605, 3420, 3000, 2950, 2925, 2855, 1730, 1245, 975 cm⁻¹

Das Ausgangsmaterial für die Herstellung der Titelverbindung erhält man gemäß Beispiel 1a,b) aus 1,48 g (5Z,13E)-(9R,11R,15S)-9-Fluor-15-cyclohexyl-11,15-dihydroxy-16,17,18,19,20-pentanor-5,13-prostadiensäuremethylester.

Beispiel 4

(5Z,13E)-(9R,11S,15S)-9-Chlor-15-cyclohexyl-11,15-dihydroxy-16,17,18,19,20-pentanon-5,13-prostadiensäure

52 mg des nach Beispiel 1 hergestellten Esters rührt man in 4ml eines Gemisches aus Kaliumhydroxid in Ethanol/Wasser (2g KOH in 100 ml EtOH/H₂O 3+1) für 4 Stunden bei 25°C. Dann säuert man mit verdünnter Salzsäure bis pH=5 an, extrahiert mehrmals mit Essigester, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit Sole, trocknet über Natriumsulfat und engt nach Filtration im Vakuum ein. Den so erhaltenen Rückstand chromatographiert man an Kieselgel. Mit Methylenchlorid/ 0-70% Aceton erhält man 33 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3600, 3400, 3000, 2950, 2928, 2855, 1712, 978 cm⁻¹

Beispiel 5

(5Z,13E)-(9R,11S,15S)-9-Chlor-15-cyclohexyl-11,15-dihydroxy-3-oxa-16,17,18,19,20-pentanon-5,13-prostadiensäure

95 mg des nach Beispiel 2 hergestellten Esters gelöst in 0,85 ml Methanol versetzt man mit 10,3 mg Lithiumhydroxid gelöst in 0,85 ml Wasser und rührt 18 Stunden bei 25°C. Dann säuert man mit verdünnter Salzsäure bis pH=5 an, extrahiert mehrmals mit Essigester, wäscht die vereinigten organischen Basen mit Sole, trocknet über Natriumsulfat und engt nach Filtration im Vakuum ein. Den so erhaltenen Rückstand chromatographiert man an Kieselgel. Mit Hexan/70% Essig-ester/ 0-5% 2-Propanol erhält man 81 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

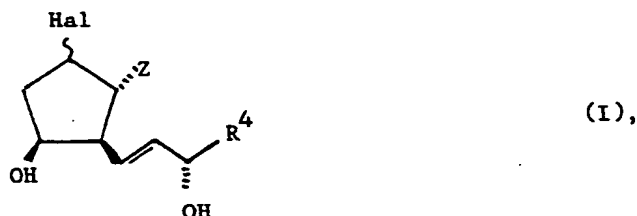
IR (Film): 3420, 3020, 2970, 2925, 2850, 1732, 978 cm⁻¹

Beispiel 6

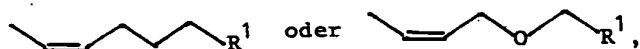
(5Z,13E)-(9R,11R,15S)-9-Fluor-15-cyclohexyl-11,15-dihydroxy-16,17,18,19,20-pentanon-5,13-prostadiensäure

In Analogie zu Beispiel 4 erhält man aus 204 mg des nach Beispiel 3 hergestellten Esters 91 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3680, 3600, 3420, 3030, 3000, 2960, 2925, 2855, 1710, 976 cm⁻¹

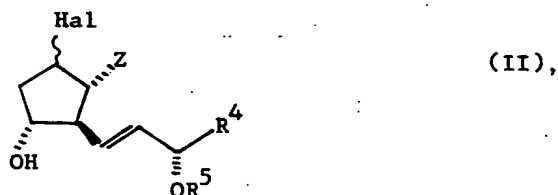
Patentansprüche1) 9-Halogen-11 β -hydroxy-prostaderivate der Formel I

worin Z die Reste

Hal ein α - oder β -ständiges Chlor- oder Fluoratom,R¹ den Rest CH₂OH oder $\text{--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C--OR}^2$ mit R² in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms, eines Alkyl-, Cycloalkyl-,

Aryl- oder heterocyclischen Restes oder R¹ den Rest $\text{--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C--NHR}^3$ mit R³ in der Bedeutung eines Säurerestes oder des Restes R² und R⁴ eine Cycloalkylgruppe, und falls R² die Bedeutung eines Wasserstoffatoms hat, deren Salze mit physiologisch verträglichen Basen bedeuten und deren Cyclodextrin-clathrate.

2) Verfahren zur Herstellung von erfindungsgemäßen 9-Halogen-11 β -hydroxy-prostaderivate der Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise eine Verbindung der Formel II



worin Z, Hal und R^4 die bereits oben angegebenen Bedeutungen haben und R^5 ein Silylrest sein kann durch Oxidation mit Chromsäure oder einem Chromsäurederivat intermediär in ein Keton überführt, dieses anschließend durch Reduktion in ein Gemisch der epimeren Alkohole umgesetzt und gegebenenfalls in beliebiger Reihenfolge vorhandene Schutzgruppen abspaltet und/oder eine vere-

sterte Carboxylgruppe ($R^1 = -\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-OR^2$) verseift und/oder reduziert wird.

3) Arzneimittel, enthaltend eine oder mehrere Verbindungen der Formel I und übliche Hilfs- und Trägerstoffe.

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2001年3月22日 (22.03.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/19790 A1(51) 国際特許分類: C07C 405/00, A61K
31/5575, A61P 9/10, 27/06, 25/20, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/06162

(22) 国際出願日: 2000年9月8日 (08.09.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願平11/256727 1999年9月10日 (10.09.1999) JP
特願平11/323804
1999年11月15日 (15.11.1999) JP
特願2000/189121 2000年6月23日 (23.06.2000) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大正製薬株式会社 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.)
[JP/JP]; 〒170-8633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 佐藤史衛 (SATO,

Fumie) [JP/JP]; 〒251-0026 神奈川県藤沢市鵠沼東2-1-901 Kanagawa (JP). 田名見亨 (TANAMI, Tohru) [JP/JP]. 田中英雄 (TANAKA, Hideo) [JP/JP]. 小野直哉 (ONO, Naoya) [JP/JP]. 八木 慎 (YAGI, Makoto) [JP/JP]. 平野仁美 (HIRANO, Hitomi) [JP/JP]; 〒170-8633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 北川富造 (KITAGAWA, Tomizo); 〒170-8633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社特許部 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AU, CA, CN, JP, KR, US.

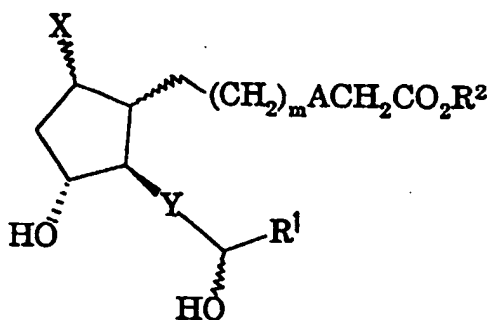
(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PROSTAGLANDIN DERIVATIVES

(54) 発明の名称: プロスタグランジン誘導体



(I)

(57) Abstract: Prostaglandin derivatives of general formula (I), pharmaceutically acceptable salts thereof, or hydrates of both: [wherein X is α or β -substituent halogeno; Y is ethylene, vinylene, or ethynylene; A is $O(CH_2)_n$, $S(O)_p(CH_2)_m$, $O(CH_2)_qO(CH_2)_n$, $O(CH_2)_qS(O)_p(CH_2)_n$, $S(O)_p(CH_2)_qS(O)_p(CH_2)_n$, or $S(O)_p(CH_2)_qO(CH_2)_r$ (wherein n is an integer of 1 to 5; p is 0, 1 or 2; q is an integer of 1 to 3; and r is 0 or1); R^1 is C_{3-10} cycloalkyl, C_{1-4} alkyl C_{3-10} cycloalkyl, C_{3-10} cycloalkyl C_{1-4} alkyl, C_{5-10} alkyl, C_{5-10} alkenyl, C_{5-10} alkynyl, or a bridged cyclic hydrocarbon group; R^2 is H, C_{1-10} alkyl, or C_{3-10} cycloalkyl; and m is 0, 1 or 2]. These compounds are novel and exhibit excellent prostaglandin D_2 -like agonism and a sleep-inducing effect.

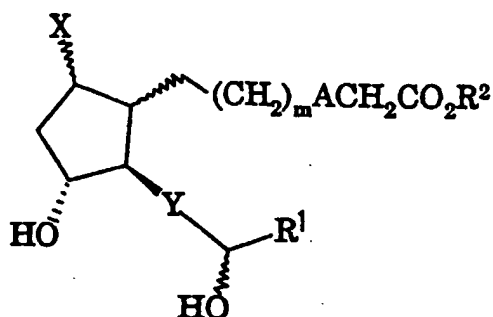
[続葉有]

WO 01/19790 A1



(57) 要約:

式



〔式中、Xは α 又は β 置換のハロゲン原子を示し、
Yはエチレン基、ビニレン基又はエチニレン基を示し、
Aは式 $O(CH_2)_n$ 、
式 $S(O)_p(CH_2)_n$ 、
式 $O(CH_2)_qO(CH_2)_r$ 、
式 $O(CH_2)_qS(O)_p(CH_2)_r$ 、
式 $S(O)_p(CH_2)_qS(O)_p(CH_2)_r$ 又は
式 $S(O)_p(CH_2)_qO(CH_2)_r$

(各式中、nは1～5の整数を示し、pは0、1又は2を示し、qは1～3の整数を示し、rは0又は1を示す。)で表される基を示し、

R^1 は C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{1-4} アルキル C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル C_{1-4} アルキル基、 C_{5-10} アルキル基、 C_{5-10} アルケニル基、 C_{5-10} アルキニル基又は架橋環式炭化水素基を示し、

R^2 は水素原子、 C_{1-10} アルキル基又は C_{3-10} シクロアルキル基を示し、
mは0、1又は2を示す。〕で表されるプロスタグランジン誘導体、その製薬学的に許容される塩又はその水和物。

本発明は、優れたプロスタグランジン D_2 様のアゴニスト活性及び睡眠誘発作用を有する新規なプロスタグランジン誘導体を提供する。

明 細 書

プロスタグランジン誘導体

技術分野

本発明は新規なプロスタグランジン誘導体、その製薬学的に許容される塩又はその水和物に関する。

背景技術

プロスタグランジン (PG) は、微量で種々の生理作用を発揮することから、医薬への応用を意図して夥しい数の天然PGや合成されたPG誘導体の生物活性の検討が行われてきており、多数の文献や特許で報告されている。このうち特表平2-502009号には、9位がハロゲンで置換された一群のPG誘導体が開示されている。また、[K-H Thierauchら、ドラッグ・オブ・ザ・フューチャー (Drug of the Future)、第17巻、第809頁(1992年)] には、PGD₂様のアゴニスト活性を有しているPG誘導体が報告されている。

また、PGの様々な中枢作用が報告されるとともに、脳内含量、生合成、代謝経路及びそれらの脳内局在や発達、加齢に伴う変化等が明らかとなり、PGによる睡眠、覚醒等との関連などに興味を持たれている。中でもPGD₂は脳内における睡眠の発現や維持を調節する液性因子であることは既に知られており、サルでPGD₂によって誘発された睡眠は、脳波や行動上において自発性の自然な睡眠と区別がつかないことが明らかとなり (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 第85巻、第4082～4086頁(1988年))、新しい睡眠誘発作用を有する化合物として期待された。

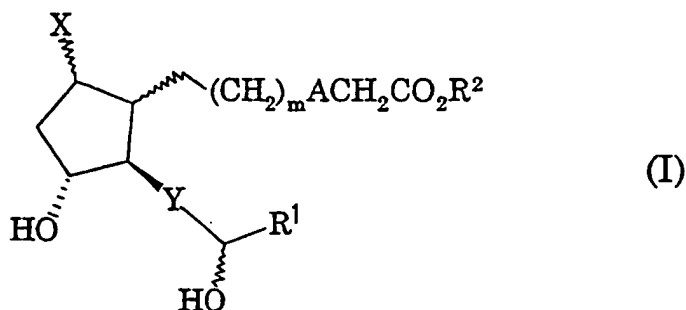
しかしながら、PGD₂を含めPGD₂誘導体は脳内移行性及び安定性などの問題のため実用化されていない。また、PGD₂誘導体以外のPG誘導体では、睡眠誘発作用に関する具体的な記載のある報告はない。

本発明の目的は、PGD₂様のアゴニスト活性及び睡眠誘発作用を有する新規なPG誘導体を提供することにある。

発明の開示

本発明者らは鋭意研究を進めた結果、下記式(I)で表される新規プロスタグランジン誘導体が、上記目的を達成できることを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、式(I)



[式中、Xは α 又は β 置換のハロゲン原子を示し、
Yはエチレン基、ビニレン基又はエチニレン基を示し、

Aは式 $O(CH_2)_n$ 、

式 $S(O)_p(CH_2)_n$ 、

式 $O(CH_2)_qO(CH_2)_r$ 、

式 $O(CH_2)_qS(O)_p(CH_2)_r$ 、

式 $S(O)_p(CH_2)_qS(O)_p(CH_2)_r$ 又は

式 $S(O)_p(CH_2)_qO(CH_2)_r$

(各式中、nは1～5の整数を示し、pは0、1又は2を示し、qは1～3の整数を示し、rは0又は1を示す。)で表される基を示し、

R^1 は C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{1-4} アルキル C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル C_{1-4} アルキル基、 C_{5-10} アルキル基、 C_{5-10} アルケニル基、 C_{5-10} アルキニル基又は架橋環式炭化水素基を示し、

R^2 は水素原子、 C_{1-10} アルキル基又は C_{3-10} シクロアルキル基を示し、

mは0、1又は2を示す。]で表されるプロスタグランジン誘導体、その製薬学的に許容される塩又はその水和物である。

また、本発明は式(I)で表される化合物、その製薬学的に許容される塩又はその水和物を有効成分とする医薬である。

本発明において、ビニレン基とはシス又はトランスビニレン基である。ハロゲ

ン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子である。

C_{3-10} シクロアルキル基とは炭素原子数 3 ～ 10 のシクロアルキル基を意味し、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基などが挙げられる。

C_{1-4} アルキル C_{3-10} シクロアルキル基とは炭素原子数 1 ～ 4 の直鎖又は分枝鎖状アルキル基で置換された炭素原子数 3 ～ 10 のシクロアルキル基を意味し、例えばメチルシクロプロピル基、メチルシクロヘキシル基、エチルシクロヘキシル基などが挙げられる。

C_{3-10} シクロアルキル C_{1-4} アルキル基とは炭素原子数 3 ～ 10 のシクロアルキル基で置換された炭素原子数 1 ～ 4 の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を意味し、例えばシクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロペンチルエチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘキシルエチル基、シクロヘプチルメチル基などが挙げられる。

C_{5-10} アルキル基とは炭素原子数 5 ～ 10 の直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基を意味し、例えばペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、1-メチルヘキシル基、2-メチルヘキシル基、2,4-ジメチルペンチル基、2-エチルペンチル基、2-メチルヘプチル基、2-エチルヘキシル基、2-プロピルペンチル基、2-プロピルヘキシル基、2,6-ジメチルヘプチル基などが挙げられる。

C_{5-10} アルケニル基とは炭素原子数 5 ～ 10 の直鎖状又は分枝鎖状のアルケニル基を意味し、例えば3-ペンテニル基、4-ヘキシニル基、5-ヘプテニル基、4-メチル-3-ペンテニル基、2,4-ジメチルペンテニル基、6-メチル-5-ヘプテニル基、2,6-ジメチル-5-ヘプテニル基などが挙げられる。

C_{5-10} アルキニル基とは炭素原子数 5 ～ 10 の直鎖状又は分枝鎖状のアルキニル基を意味し、例えば3-ペンチニル基、3-ヘキシニル基、4-ヘキシニル基、1-メチルペンター-3-イニル基、2-メチルペンター-3-イニル基、1-メチルヘキサ-3-イニル基、2-メチルヘキサ-3-イニル基などが挙げられる。

架橋環式炭化水素基としては、例えばボルニル基、ノルボルニル基、アダマンチル基、ピナニル基、ツヨイル基、カルイル基、カンファニル基などが挙げられ

る。

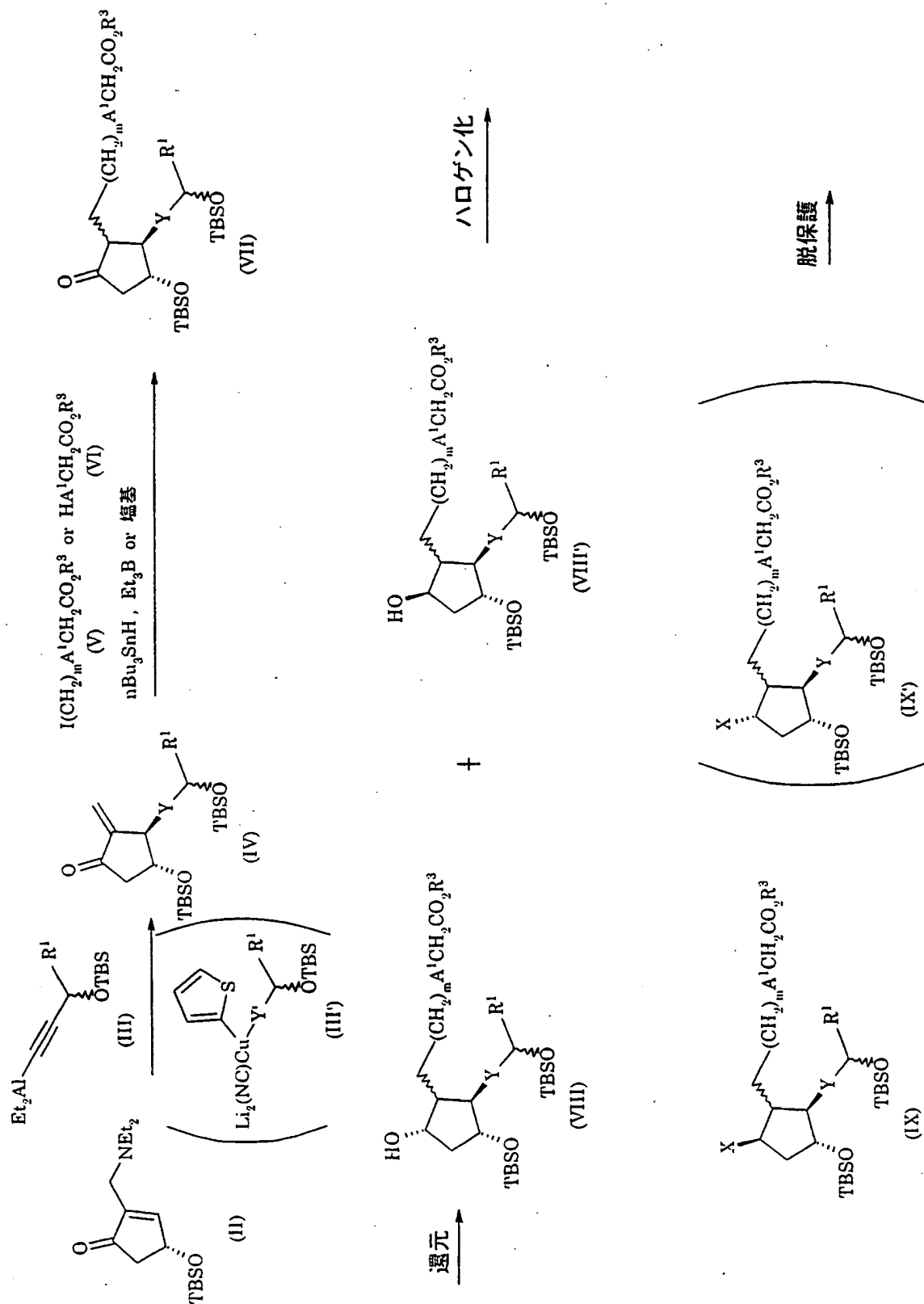
C₁₋₁₀アルキル基とは炭素原子数 1 ~ 10 の直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、2-エチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-エチルブチル基、ヘプチル基、イソヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基などが挙げられる。

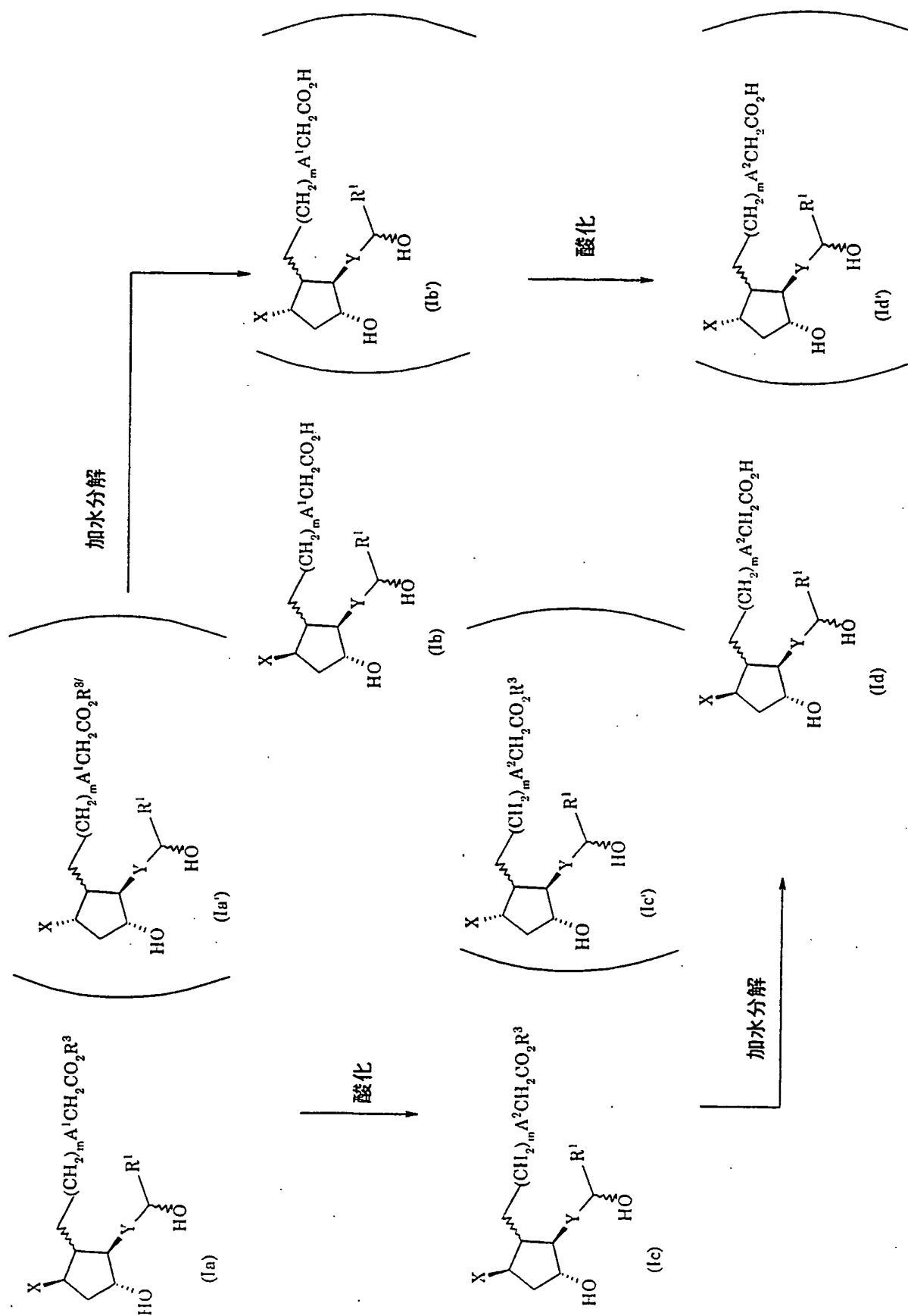
製薬学的に許容される塩としては、例えばナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属との塩、アンモニア、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、モノメチルモノエタノールアミン、トロメタミン、リジン、テトラアルキルアンモニウム、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンなどとの塩が挙げられる。

好ましい本発明化合物は、式(I)において、R¹がC₃₋₁₀シクロアルキル基、C₁₋₄アルキルC₃₋₁₀シクロアルキル基、C₃₋₁₀シクロアルキルC₁₋₄アルキル基、C₅₋₁₀分枝鎖状アルキル基、C₅₋₁₀分枝鎖状アルケニル基、C₅₋₁₀分枝鎖状アルキニル基又は架橋環式炭化水素基である化合物である。更に好ましくは、式(I)において、Xが α 又は β 置換の塩素原子又は臭素原子であり、R¹がC₃₋₁₀シクロアルキル基、C₃₋₁₀シクロアルキルC₁₋₄アルキル基又はC₅₋₁₀分枝鎖状アルケニル基であり、R²が水素原子又はC₁₋₁₀アルキル基である化合物である。

また、Yはビニレン基又はエチニレン基が好ましく、更にはエチニレン基がより好ましい。Aは式S(O)_p(CH₂)_n、式S(O)_p(CH₂)_qS(O)_p(CH₂)_r又は式S(O)_p(CH₂)_qO(CH₂)_rで表される基が好ましく、更には式S(CH₂)_n、式S(CH₂)_qS(CH₂)_r又は式S(CH₂)_qO(CH₂)_rで表される基がより好ましい。

式(I)の化合物は、例えば以下の反応式に要約する方法により製造できる。





[反応式中、 A^1 は式 $O(CH_2)_n$ 、式 $S(CH_2)_n$ 、式 $O(CH_2)_qO(CH_2)_r$ 、式 $O(CH_2)_qS(CH_2)_r$ 、式 $S(CH_2)_qS(CH_2)_r$ 又は式 $S(CH_2)_qO(CH_2)_r$ (式中、 n 、 q 及び r は前記と同意義である。)で表される基を示し、 A^2 は A で定義されるもののうち $p=0$ 以外の基を示す。 Y' はエチレン基又はビニレン基を示し、 R^3 は C_{1-10} アルキル基又は C_{3-10} シクロアルキル基を示し、TBSはtert-ブチルジメチルシリル基を示し、 X 、 Y 、 R^1 及び m は前記と同意義である。]

上記反応式を説明すると、

(1) まず、佐藤らの方法 [ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.), 第53巻、第5590頁(1988年)] により公知の式(II)の化合物に、式(III)又は式(III')で示される化合物0.8~2.0当量を $-78 \sim 30^\circ\text{C}$ で不活性溶媒 (例えばベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、塩化メチレン、 n -ヘキサンなど) 中で反応させることにより立体特異的に式(IV)の化合物を得る。ここで、 Y がエチレン基又はビニレン基の化合物 (即ち Y が Y' である化合物) を得るには式(III')の化合物を用い $-78 \sim 0^\circ\text{C}$ で、 Y がエチニレン基の化合物を得るには式(III)の化合物を用い $0 \sim 30^\circ\text{C}$ で反応させる。

(2) 式(IV)の化合物を式(V)あるいは式(VI)で表される化合物0.5~4当量とラジカル発生剤 (例えばアゾビスイソブチロニトリル、アゾビスシクロヘキサンカルボニトリル、過酸化ベンゾイル、トリエチルボランなど) 0.05~2当量、さらに必要に応じて、ラジカル性還元剤 (例えば水素化トリブチルスズ、水素化トリフェニルスズ、水素化ジブチルスズ、水素化ジフェニルスズなど) 1~5当量を用い不活性溶媒 (例えばベンゼン、トルエン、キシレン、 n -ヘキサン、 n -ペンタン、アセトンなど) 中、 $-78 \sim 100^\circ\text{C}$ で反応させることにより、式(VII)の化合物を得る。また、場合によっては塩基 (例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ピリジン、ジメチルアニリンなどの有機アミン、ポリビニルポリピロリドン、ジイソプロピルアミノメチルポリスチレン、(ピペリジノメチル)ポリスチレンなどの塩基レジン) 0.05~2当量、さらに必要に応じて2価のパラジウム錯体もしくは錯塩 (例えばジクロロビス(アセトニトリル)パラジウム(II)、ジクロロビス(ベンゾニトリル)パラジウム(II)、塩化パラジウムなど)

0.01～0.5当量を用い、不活性溶媒（例えばベンゼン、トルエン、キシレン、*n*-ヘキサン、*n*-ペンタン、アセトンなど）中、 $-78\sim 100^{\circ}\text{C}$ で反応させることによって、式(VII)の化合物を得ることができる。

(3) 式(VII)の化合物を水素化ホウ素カリウム、水素化ホウ素ナトリウム、リチウム トリシアノボロヒド、リチウム トリsec-ブチルボロヒド、水素化ジイソブチルアルミニウム-BHT (2,6-ジ-tert-ブチル-p-クレゾール) などの還元剤0.5～5当量を有機溶媒（例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、エチルアルコール、メチルアルコールなど）中、 $-78\sim 40^{\circ}\text{C}$ で反応させ、式(VIII)及び式(VIII')の化合物を得る。これらの式(VIII)及び式(VIII')の化合物は、カラムクロマトグラフィーなどの通常用いられる分離法にて精製することができる。

(4) 式(VIII) (又は式(VIII')) の化合物を、例えばメタンスルホニルクロリドあるいはp-トルエンスルホニルクロリド1～6当量をピリジン、トルエンなどの適当な溶媒中、必要に応じて0.8～6当量のトリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジンなどの塩基の存在下、 $-20\sim 40^{\circ}\text{C}$ でメシル化あるいはトシル化した後、テトラ-n-ブチルアンモニウムクロリド1～16当量でクロル化し式(IX)

(又は式(IX')) の化合物 (Xは塩素原子) を得る。ここでブロム化、フッ素化も通常の方法で行うことができる。例えばブロム化は、1～10当量の四臭化炭素を用い、トリフェニルホスフィン1～10当量及びピリジン1～10当量の存在下、アセトニトリル中反応させることにより得られる。フッ素化は、例えば塩化メチレン中、ジエチルアミノサルファートリフロリド(DAST) 5～20当量を反応させることにより得られる。

(5) 式(IX) (又は式(IX')) の化合物をフッ化水素酸、ピリジニウム ポリ(ハイドロゲンフロリド)、塩酸などを用い、メタノール、エタノール、アセトニトリル又はこれらの混合溶媒、又はこれらと水との混合溶媒中、通常行われる条件にてtert-ブチルジメチルシリル基をはずし、本発明の式(Ia) (又は式(Ia')) のPG誘導体を得る。

(6) 式(Ia) (又は式(Ia')) の化合物を1～6当量の塩基を用い、通常加水分解に用いられる溶媒中にて加水分解することにより、本発明の式(Ib) (又は式(Ib')) のPG誘導体を得る。ここで、塩基としては水酸化リチウム、炭酸カリ

ウムなどが用いられ、溶媒としてはアセトニトリル、アセトン、メタノール、エタノール、水あるいはこれらの混合溶媒などが用いられる。

また、式(I a)の化合物をリン酸緩衝液、トリスー塩酸緩衝液などの緩衝液中、必要に応じて有機溶媒（アセトン、メタノール、エタノールなどの水と混和するもの）を用いて酵素と反応させることにより加水分解することにより、本発明のPG誘導体(I b)を得る。酵素としては、微生物が生産する酵素（例えばカンディダ属、シュードモナス属に属する微生物が生産する酵素）、動物の臓器から調製される酵素（例えばブタ肝臓やブタ膵臓より調製される酵素）などであり、市販の酵素で具体例を挙げると、リパーゼVII（シグマ社製、カンディダ属の微生物由来）、リパーゼAY（天野製薬製、カンディダ属の微生物由来）、リパーゼPS（天野製薬製、シュードモナス属の微生物由来）、リパーゼMF（天野製薬製、シュードモナス属の微生物由来）、PLE（シグマ社製、ブタ肝臓より調製）、リパーゼII（シグマ社製、ブタ膵臓より調製）、リポプロテインリパーゼ（東京化成工業社製、ブタ膵臓より調製）などである。

酵素の使用量は、酵素の力価及び基質〔式(I a)の化合物〕の量に応じて適宜選択すればよいが、通常は基質の0.1～20倍重量部である。反応温度は、25～50℃、好ましくは30～40℃である。

(7) 式(I a)（又は式(I a'））の化合物をメタ過ヨウ素酸ナトリウム、過酸化水素水、過酢酸、m-クロロ過安息香酸、tert-ブチルヒドロペルオキシドなどの酸化剤を用い、ジエチルエーテル、メタノール、エタノール、塩化メチレン、水あるいはこれらの混合溶媒中、-20～50℃で反応させ本発明の式(I c)（又は式(I c'））のPG誘導体を得る。

(8) 式(I c)（又は式(I c'））の化合物を上記(6)と同様に加水分解することにより本発明の式(I d)（又は式(I d'））のPG誘導体を得られる。また、式(I b)（又は式(I b'））を用い上記(7)と同様にして酸化することによっても本発明の式(I d)（又は式(I d'））のPG誘導体を得ることができる。

本発明の代表的な化合物としては下記を挙げる事ができる。

化合物	X	Y	m	A	R ¹	R ²	8位	15位
1	β -Cl	$C\equiv C$	2	SCH ₂	シクロヘキシル	tert-ブチル	α	α
2	β -Cl	$C\equiv C$	0	S(CH ₂) ₃	シクロヘキシル	tert-ブチル	α	α
3	β -Cl	$C\equiv C$	2	SCH ₂	シクロヘキシル	シクロヘキシル	α	α
4	β -Cl	$C\equiv C$	0	S(CH ₂) ₃	シクロヘキシル	シクロヘキシル	α	α
5	β -Cl	$C\equiv C$	2	SCH ₂	シクロヘキシル	エチル	α	α
6	β -Cl	$C\equiv C$	2	S(O)CH ₂	シクロヘキシル	エチル	α	α
7	β -Cl	$C\equiv C$	2	S(O)CH ₂	シクロヘキシル	エチル	α	β
8	β -Cl	$C\equiv C$	2	S(O) ₂ CH ₂	シクロヘキシル	エチル	α	α
9	β -Cl	$C\equiv C$	1	SCH ₂	シクロヘキシル	メチル	α	α
10	β -Cl	$C\equiv C$	1	S(CH ₂) ₂	シクロヘキシル	メチル	α	α
11	β -Cl	$C\equiv C$	1	S(O)(CH ₂) ₂	シクロヘキシル	メチル	α	α
12	β -Cl	$C\equiv C$	1	S(CH ₂) ₃	シクロヘキシル	メチル	α	α
13	β -Cl	$C\equiv C$	0	S(CH ₂) ₃	シクロヘキシル	メチル	α	α
14	β -Cl	$C\equiv C$	0	S(O)(CH ₂) ₃	シクロヘキシル	メチル	α	α
15	β -Cl	$C\equiv C$	0	S(O) ₂ (CH ₂) ₃	シクロヘキシル	メチル	α	α
16	β -Cl	$C\equiv C$	2	SCH ₂	シクロヘキシル	水素	α	α
17	β -Cl	$C\equiv C$	2	S(O)CH ₂	シクロヘキシル	水素	α	α
18	β -Cl	$C\equiv C$	2	S(O) ₂ CH ₂	シクロヘキシル	水素	α	α
19	β -Cl	$C\equiv C$	0	S(CH ₂) ₃	シクロヘキシル	水素	α	α
20	β -Cl	$C\equiv C$	0	S(O)(CH ₂) ₃	シクロヘキシル	水素	α	α
21	β -Cl	$C\equiv C$	0	S(O) ₂ (CH ₂) ₃	シクロヘキシル	水素	α	α
22	α -Cl	$C\equiv C$	2	SCH ₂	シクロヘキシル	水素	α	α
23	β -Br	$C\equiv C$	2	SCH ₂	シクロヘキシル	水素	α	α
24	α -Cl	$C\equiv C$	0	S(CH ₂) ₃	シクロヘキシル	水素	α	α
25	α -Br	$C\equiv C$	0	S(CH ₂) ₃	シクロヘキシル	水素	α	α
26	F	$C\equiv C$	2	SCH ₂	シクロヘキシル	水素	α	α
27	β -Cl	$C\equiv C$	2	SCH ₂	シクロペンチル	メチル	β	α

28	β -Cl	$C\equiv C$	0	$S(CH_2)_3$	シクロヘンチル	メチル	α	α
29	β -Cl	$C\equiv C$	2	SCH_2	シクロヘンチル	水素	β	α
30	β -Cl	$C\equiv C$	2	$S(O)CH_2$	シクロヘンチル	水素	α	α
31	β -Cl	$C\equiv C$	2	$S(O)_2CH_2$	シクロヘンチル	水素	α	α
32	β -Cl	$C\equiv C$	2	SCH_2	シクロヘンチル	水素	α	α
33	β -Cl	$C\equiv C$	0	$S(CH_2)_3$	シクロヘンチル	水素	α	α
34	β -Cl	$C\equiv C$	2	SCH_2	シクロヘンチルメチル	メチル	α	α
35	β -Cl	$C\equiv C$	0	$S(CH_2)_3$	シクロヘンチルメチル	メチル	α	α
36	β -Cl	$C\equiv C$	2	SCH_2	シクロヘンチルメチル	水素	α	α
37	β -Cl	$C\equiv C$	0	$S(CH_2)_4$	シクロヘンチルメチル	水素	α	α
38	α -Cl	$C\equiv C$	2	SCH_2	シクロヘンチルメチル	水素	α	α
39	β -Cl	$C\equiv C$	0	$S(CH_2)_3$	シクロヘキシルメチル	水素	α	α
40	β -Cl	$C\equiv C$	0	$S(CH_2)_3$	(S)-2-メチルヘキシル	水素	α	α
41	β -Cl	$C\equiv C$	0	$S(CH_2)_3$	(R)-2-メチルヘキシル	水素	α	α
42	β -Cl	$C\equiv C$	0	$S(CH_2)_3$	(S)-2,6-ジメチル-5-ヘプテニル	水素	α	α
43	β -Cl	$C\equiv C$	0	$S(CH_2)_3$	(R)-2,6-ジメチル-5-ヘプテニル	水素	α	α
44	β -Cl	$C\equiv C$	0	$S(CH_2)_3$	(S)-1-メチル-3-ヘキシニル	水素	α	α
45	β -Cl	$C\equiv C$	0	$S(CH_2)_3$	(R)-1-メチル-3-ヘキシニル	水素	α	α
46	β -Cl	$C\equiv C$	2	OCH_2	シクロヘキシル	メチル	α	α
47	β -Cl	$C\equiv C$	2	OCH_2	シクロヘキシル	メチル	α	β
48	β -Cl	$C\equiv C$	1	OCH_2	シクロヘキシル	メチル	α	α
49	β -Cl	$C\equiv C$	1	$O(CH_2)_2$	シクロヘキシル	メチル	α	α
50	β -Cl	$C\equiv C$	1	$O(CH_2)_3$	シクロヘキシル	メチル	α	α
51	β -Cl	$C\equiv C$	0	$O(CH_2)_3$	シクロヘキシル	メチル	α	α
52	β -Cl	$C\equiv C$	2	OCH_2	シクロヘキシル	水素	α	α
53	β -Cl	$C\equiv C$	0	$O(CH_2)_3$	シクロヘキシル	水素	α	α
54	α -Cl	$C\equiv C$	2	OCH_2	シクロヘキシル	水素	α	α
55	β -Br	$C\equiv C$	2	OCH_2	シクロヘキシル	水素	α	α
56	α -Br	$C\equiv C$	0	$O(CH_2)_3$	シクロヘキシル	水素	α	α

57	F	$C\equiv C$	2	OCH_2	シクロヘキシル	水素	α	α
58	β -Cl	$C\equiv C$	2	OCH_2	シクロヘンチル	メチル	α	α
59	β -Cl	$C\equiv C$	0	$O(CH_2)_3$	シクロヘンチル	メチル	α	α
60	β -Cl	$C\equiv C$	2	OCH_2	シクロヘンチル	水素	α	α
61	β -Cl	$C\equiv C$	2	OCH_2	シクロヘプチル	水素	α	α
62	β -Cl	$C\equiv C$	0	$O(CH_2)_3$	シクロヘプチル	水素	α	α
63	β -Cl	$C\equiv C$	2	OCH_2	シクロヘンチルメチル	メチル	β	α
64	β -Cl	$C\equiv C$	0	$O(CH_2)_3$	シクロヘンチルメチル	メチル	α	α
65	β -Cl	$C\equiv C$	2	OCH_2	シクロヘンチルメチル	水素	β	α
66	β -Cl	$C\equiv C$	0	$O(CH_2)_3$	シクロヘンチルメチル	水素	α	α
67	β -Cl	$C\equiv C$	2	OCH_2	シクロヘンチルメチル	水素	α	β
68	β -Cl	$C\equiv C$	2	OCH_2	シクロヘキシルメチル	水素	α	α
69	β -Cl	$C\equiv C$	0	$O(CH_2)_3$	シクロヘキシルメチル	水素	α	α
70	β -Cl	$C\equiv C$	0	$O(CH_2)_3$	(S)-2-メチルヘキシル	水素	α	α
71	β -Cl	$C\equiv C$	0	$O(CH_2)_3$	(R)-2-メチルヘキシル	水素	α	α
72	β -Cl	$C\equiv C$	0	$O(CH_2)_3$	(S)-2,6-ジメチル-5-ヘプテニル	水素	α	α
73	β -Cl	$C\equiv C$	0	$O(CH_2)_3$	(R)-2,6-ジメチル-5-ヘプテニル	水素	α	α
74	β -Cl	$C\equiv C$	0	$O(CH_2)_3$	(S)-1-メチル-3-ヘキシニル	水素	α	α
75	β -Cl	$C\equiv C$	0	$O(CH_2)_3$	(R)-1-メチル-3-ヘキシニル	水素	α	α
76	β -Cl	$C\equiv C$	0	$S(CH_2)_3S$	シクロヘキシル	メチル	α	α
77	β -Cl	$C\equiv C$	0	$S(CH_2)_2S$	シクロヘキシル	メチル	α	α
78	β -Cl	$C\equiv C$	0	$S(O)(CH_2)_2S(O)$	シクロヘキシル	メチル	α	α
79	β -Cl	$C\equiv C$	0	SCH_2S	シクロヘキシル	メチル	α	α
80	β -Cl	$C\equiv C$	0	SCH_2SCH_2	シクロヘキシル	メチル	α	α
81	β -Cl	$C\equiv C$	0	$S(O)_2CH_2S(O)_2CH_2$	シクロヘキシル	メチル	α	α
82	β -Cl	$C\equiv C$	1	SCH_2S	シクロヘキシル	メチル	α	α
83	β -Cl	$C\equiv C$	1	$S(CH_2)_2S$	シクロヘキシル	メチル	α	α
84	β -Cl	$C\equiv C$	0	$S(CH_2)_2O$	シクロヘキシル	メチル	α	α
85	β -Cl	$C\equiv C$	0	$S(CH_2)_3O$	シクロヘキシル	メチル	α	α

86	β -Cl	$C\equiv C$	0	$S(O)(CH_2)_2O$	シクロヘキシル	メチル	α	α
87	β -Cl	$C\equiv C$	0	$S(O)_2(CH_2)_2O$	シクロヘキシル	メチル	α	α
88	β -Cl	$C\equiv C$	0	$S(CH_2)_3S$	シクロヘキシル	水素	α	α
89	β -Cl	$C\equiv C$	0	$S(CH_2)_2S$	シクロヘキシル	水素	α	α
90	β -Cl	$C\equiv C$	0	SCH_2S	シクロヘキシル	水素	α	α
91	β -Cl	$C\equiv C$	0	SCH_2SCH_2	シクロヘキシル	水素	α	α
92	β -Cl	$C\equiv C$	0	$S(O)(CH_2)_2S(O)$	シクロヘキシル	水素	α	α
93	β -Cl	$C\equiv C$	0	$S(CH_2)_2SCH_2$	シクロヘキシル	水素	α	α
94	β -Cl	$C\equiv C$	0	$S(O)_2CH_2S(O)_2CH_2$	シクロヘキシル	水素	α	α
95	β -Cl	$C\equiv C$	1	SCH_2S	シクロヘキシル	水素	α	α
96	β -Cl	$C\equiv C$	1	$S(CH_2)_2S$	シクロヘキシル	水素	α	α
97	β -Cl	$C\equiv C$	0	$S(CH_2)_2O$	シクロヘキシル	水素	α	α
98	β -Cl	$C\equiv C$	0	$S(CH_2)_3O$	シクロヘキシル	水素	α	α
99	β -Cl	$C\equiv C$	0	$S(O)(CH_2)_2O$	シクロヘキシル	水素	α	α
100	β -Cl	(E)CH=CH	2	SCH_2	シクロヘキシル	メチル	α	α
101	β -Cl	(E)CH=CH	2	SCH_2	シクロヘキシル	水素	α	α
102	β -Cl	(E)CH=CH	0	$S(CH_2)_3$	シクロヘキシル	メチル	α	α
103	β -Cl	(E)CH=CH	0	$S(CH_2)_3$	シクロヘキシル	水素	α	α
104	β -Cl	(E)CH=CH	0	$S(O)(CH_2)_3$	シクロヘキシル	水素	α	α
105	β -Cl	(E)CH=CH	0	$S(O)_2(CH_2)_3$	シクロヘキシル	水素	α	α
106	β -Cl	(E)CH=CH	0	$S(CH_2)_2S$	シクロヘキシル	メチル	α	α
107	β -Cl	(E)CH=CH	0	$S(CH_2)_2S$	シクロヘキシル	水素	α	α
108	β -Cl	(E)CH=CH	0	$S(O)(CH_2)_2S(O)$	シクロヘキシル	水素	α	α
109	β -Cl	(E)CH=CH	0	$S(O)_2(CH_2)_2S(O)_2$	シクロヘキシル	水素	α	α
110	β -Cl	(E)CH=CH	2	OCH_2	シクロヘキシル	メチル	α	α
111	β -Cl	(E)CH=CH	2	OCH_2	シクロヘキシル	水素	α	α
112	β -Cl	(E)CH=CH	0	$S(CH_2)_2O$	シクロヘキシル	メチル	α	α
113	β -Cl	(E)CH=CH	0	$S(CH_2)_2O$	シクロヘキシル	水素	α	α
114	β -Cl	(E)CH=CH	0	$S(O)(CH_2)_2O$	シクロヘキシル	水素	α	α

115	β -Cl	(E)CH=CH	0	S(O) ₂ (CH ₂) ₂ O	シクロヘキシル	水素	α	α
116	β -Cl	(E)CH=CH	0	S(CH ₂) ₃	シクロヘンチルメチル	水素	α	α
117	β -Cl	(E)CH=CH	0	S(CH ₂) ₂ S	シクロヘンチルメチル	水素	α	α
118	β -Cl	(E)CH=CH	0	S(CH ₂) ₂ O	シクロヘンチルメチル	水素	α	α
119	β -Cl	(Z)CH=CH	0	S(CH ₂) ₃	シクロヘキシル	水素	α	α
120	β -Cl	(Z)CH=CH	0	S(CH ₂) ₂ S	シクロヘキシル	水素	α	α
121	β -Cl	(Z)CH=CH	0	S(CH ₂) ₂ O	シクロヘキシル	水素	α	α
122	β -Cl	CH ₂ CH ₂	2	SCH ₂	シクロヘキシル	メチル	α	α
123	β -Cl	CH ₂ CH ₂	2	SCH ₂	シクロヘキシル	水素	α	α
124	β -Cl	CH ₂ CH ₂	0	S(CH ₂) ₃	シクロヘキシル	メチル	α	α
125	β -Cl	CH ₂ CH ₂	0	S(O)(CH ₂) ₃	シクロヘキシル	メチル	α	α
126	β -Cl	CH ₂ CH ₂	0	S(O) ₂ (CH ₂) ₃	シクロヘキシル	メチル	α	α
127	β -Cl	CH ₂ CH ₂	0	S(CH ₂) ₃	シクロヘキシル	水素	α	α
128	β -Cl	CH ₂ CH ₂	0	S(O)(CH ₂) ₃	シクロヘキシル	水素	α	α
129	β -Cl	CH ₂ CH ₂	0	S(O) ₂ (CH ₂) ₃	シクロヘキシル	水素	α	α
130	β -Cl	CH ₂ CH ₂	0	S(CH ₂) ₂ S	シクロヘキシル	メチル	α	α
131	β -Cl	CH ₂ CH ₂	0	S(CH ₂) ₂ S	シクロヘキシル	水素	α	α
132	β -Cl	CH ₂ CH ₂	0	S(O)(CH ₂) ₂ S(O)	シクロヘキシル	水素	α	α
133	β -Cl	CH ₂ CH ₂	0	S(O) ₂ (CH ₂) ₂ S(O) ₂	シクロヘキシル	水素	α	α
134	β -Cl	CH ₂ CH ₂	2	OCH ₂	シクロヘキシル	メチル	α	α
135	β -Cl	CH ₂ CH ₂	2	OCH ₂	シクロヘキシル	水素	α	α
136	β -Cl	CH ₂ CH ₂	0	S(CH ₂) ₂ O	シクロヘキシル	メチル	α	α
137	β -Cl	CH ₂ CH ₂	0	S(CH ₂) ₂ O	シクロヘキシル	水素	α	α
138	β -Cl	CH ₂ CH ₂	0	S(O)(CH ₂) ₂ O	シクロヘキシル	水素	α	α
139	β -Cl	CH ₂ CH ₂	0	S(O) ₂ (CH ₂) ₂ O	シクロヘキシル	水素	α	α
140	β -Cl	CH ₂ CH ₂	0	S(CH ₂) ₃ O	シクロヘキシル	メチル	α	α
141	β -Cl	CH ₂ CH ₂	0	S(CH ₂) ₃ O	シクロヘキシル	水素	α	α
142	β -Cl	CH ₂ CH ₂	0	S(CH ₂) ₂ O	シクロヘキシル	tert-ブチル	α	α
143	β -Cl	CH ₂ CH ₂	0	SCH ₂ OCH ₂	シクロヘキシル	メチル	α	α

144	β -Cl	CH_2CH_2	0	SCH_2OCH_2	シクロヘキシル	水素	α	α
145	β -Cl	CH_2CH_2	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{O}$	シクロヘンチル	メチル	α	α
146	β -Cl	CH_2CH_2	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{O}$	シクロヘンチル	水素	α	α
147	β -Cl	CH_2CH_2	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{O}$	シクロヘフチル	メチル	α	α
148	β -Cl	CH_2CH_2	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{O}$	シクロヘフチル	水素	α	α
149	β -Cl	CH_2CH_2	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{O}$	シクロヘキシルメチル	水素	α	α
150	β -Br	CH_2CH_2	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{O}$	n-ヘンチル	水素	β	α
151	β -Cl	CH_2CH_2	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{O}$	n-ヘンチル	水素	α	α
152	α -Cl	CH_2CH_2	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{O}$	n-ヘンチル	水素	α	α
153	β -Cl	CH_2CH_2	0	SCH_2SCH_2	シクロヘキシル	メチル	α	α
154	β -Cl	CH_2CH_2	0	SCH_2SCH_2	シクロヘキシル	水素	α	α
155	β -Cl	CH_2CH_2	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{S}$	シクロヘンチル	メチル	α	α
156	β -Cl	CH_2CH_2	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{S}$	シクロヘンチル	水素	α	α
157	β -Cl	CH_2CH_2	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{S}$	シクロヘフチル	メチル	α	α
158	β -Cl	CH_2CH_2	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{S}$	シクロヘフチル	水素	α	α
159	β -Cl	CH_2CH_2	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{S}$	シクロヘキシルメチル	メチル	α	α
160	β -Cl	CH_2CH_2	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{S}$	シクロヘキシルメチル	水素	α	α
161	β -Cl	CH_2CH_2	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{S}$	n-ヘンチル	水素	β	β
162	α -Cl	CH_2CH_2	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{S}$	n-ヘンチル	水素	α	α
163	β -Cl	(Z)CH=CH	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{O}$	シクロヘキシル	メチル	α	α
164	F	(E)CH=CH	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{O}$	シクロヘキシル	メチル	α	α
165	F	(E)CH=CH	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{O}$	シクロヘキシル	水素	α	α
166	β -Cl	(E)CH=CH	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{O}$	シクロヘンチル	水素	α	β
167	β -Cl	(E)CH=CH	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{O}$	(R)-2-メチルヘキシル	水素	α	α
168	β -Cl	(E)CH=CH	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{O}$	(S)-2-メチルヘキシル	水素	α	α
169	β -Cl	(E)CH=CH	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{O}$	(R)-1-メチル-3-ヘキシニル	水素	α	α
170	β -Cl	(E)CH=CH	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{O}$	(S)-1-メチル-3-ヘキシニル	水素	α	α
171	β -Cl	(Z)CH=CH	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{S}$	シクロヘキシル	メチル	α	α
172	β -Cl	(E)CH=CH	0	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{S}$	シクロヘンチル	水素	α	β

173	β -Cl	(E)CH=CH	0	S(CH ₂) ₂ S	(R)-2-メチルヘキシル	水素	α	α
174	β -Cl	(E)CH=CH	0	S(CH ₂) ₂ S	(S)-2-メチルヘキシル	水素	α	α
175	β -Cl	(E)CH=CH	0	S(O)(CH ₂) ₂ S(O)	(R)-2-メチルヘキシル	水素	α	α
176	β -Cl	(E)CH=CH	0	S(O)(CH ₂) ₂ S(O)	(S)-2-メチルヘキシル	水素	α	α
177	β -Cl	(E)CH=CH	0	S(CH ₂) ₂ S	(R)-1-メチル-3-ヘキシニル	水素	α	α
178	β -Cl	(E)CH=CH	0	S(CH ₂) ₂ S	(S)-1-メチル-3-ヘキシニル	水素	α	α
179	α -Cl	CH \equiv CH	0	S(CH ₂) ₂ O	シクロヘキシル	メチル	α	α
180	α -Cl	CH \equiv CH	0	S(CH ₂) ₂ O	シクロヘキシル	水素	α	α
181	β -Cl	CH \equiv CH	0	S(CH ₂) ₂ O	シクロヘンチル	水素	α	α
182	β -Cl	CH \equiv CH	0	S(CH ₂) ₂ O	シクロヘプチル	水素	α	α
183	β -Cl	CH \equiv CH	0	S(CH ₂) ₂ O	シクロヘンチルメチル	水素	α	α
184	β -Cl	CH \equiv CH	0	S(CH ₂) ₂ O	シクロヘキシルメチル	水素	α	α
185	β -Cl	CH \equiv CH	0	S(CH ₂) ₂ O	(R)-2-メチルヘキシル	水素	α	α
186	β -Cl	CH \equiv CH	0	S(CH ₂) ₂ O	(S)-2-メチルヘキシル	水素	α	α
187	β -Cl	CH \equiv CH	0	S(CH ₂) ₂ O	(R)-2,6-ジメチル-5-ヘプテニル	水素	α	α
188	β -Cl	CH \equiv CH	0	S(CH ₂) ₂ O	(S)-2,6-ジメチル-5-ヘプテニル	水素	α	α
189	β -Cl	CH \equiv CH	0	S(CH ₂) ₂ S(O)	シクロヘキシル	メチル	α	α
190	β -Cl	CH \equiv CH	0	S(CH ₂) ₂ S(O)	シクロヘキシル	水素	α	α
191	β -Cl	CH \equiv CH	0	S(O) ₂ (CH ₂) ₂ S(O) ₂	シクロヘキシル	メチル	α	α
192	β -Cl	CH \equiv CH	0	S(O) ₂ (CH ₂) ₂ S(O) ₂	シクロヘキシル	水素	α	α
193	α -Cl	CH \equiv CH	0	S(CH ₂) ₂ S	シクロヘキシル	メチル	α	α
194	α -Cl	CH \equiv CH	0	S(CH ₂) ₂ S	シクロヘキシル	水素	α	α
195	β -Cl	CH \equiv CH	0	S(CH ₂) ₂ S	シクロヘンチル	水素	α	α
196	β -Cl	CH \equiv CH	0	S(CH ₂) ₂ S	シクロヘプチル	水素	α	α
197	β -Cl	CH \equiv CH	0	S(CH ₂) ₂ S	シクロヘンチルメチル	水素	α	α
198	β -Cl	CH \equiv CH	0	S(CH ₂) ₂ S	シクロヘキシルメチル	水素	α	α
199	β -Cl	CH \equiv CH	0	S(CH ₂) ₂ S	(R)-2-メチルヘキシル	水素	α	α
200	β -Cl	CH \equiv CH	0	S(CH ₂) ₂ S	(S)-2-メチルヘキシル	水素	α	α
201	β -Cl	CH \equiv CH	0	S(CH ₂) ₂ S	(R)-2,6-ジメチル-5-ヘプテニル	水素	α	α

202	β -Cl	CH \equiv CH	0	S(CH ₂) ₂ S	(S)-2,6-ジメチル-5-ヘプテニル	水素	α	α
203	α -Cl	CH \equiv CH	0	S(CH ₂) ₂ S	(R)-2-メチルヘキシル	水素	α	α
204	α -Cl	CH \equiv CH	0	S(CH ₂) ₂ S	(S)-2-メチルヘキシル	水素	β	β
205	F	CH \equiv CH	0	S(CH ₂) ₂ S	(R)-2,6-ジメチル-5-ヘプテニル	水素	α	α
206	F	CH \equiv CH	0	S(CH ₂) ₂ S	(S)-2,6-ジメチル-5-ヘプテニル	水素	α	α

(E)CH=CH: トランスビニレン、(Z)CH=CH: シスビニレン、8位: 7位の炭素原子と8位の炭素原子の結合、15位: 15位の炭素原子と水酸基の結合

本発明の化合物は、全身的又は局所的に、経口又は非経口的（静脈内投与）に、慣用の投与剤型で投与することができる。経口投与の製剤としては、例えば錠剤、粉剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、液剤、乳剤、懸濁剤等を用いることができ、これらは通常の方法により製造することができる。静脈内投与の製剤としては、水性又は非水性溶液剤、乳剤、懸濁剤、使用直前に注射溶媒に溶解して使用する固形製剤等を用いることができる。また、本発明の化合物は、 α 、 β もしくは γ -シクロデキストリン又はメチル化シクロデキストリン等と包接化合物を形成させて製剤化することもできる。更に、その水性又は非水性溶液剤、乳剤、懸濁剤等を注射等により投与することができる。投与量は年齢、体重等により異なるが、成人に対し1 ng ~ 1 mg / 日であり、これを1日1回又は数回に分けて投与する。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明を実施例及び試験例を挙げてより具体的に説明するが、本発明はこれらの記載によってなんら制限されるものではない。

実施例 1

6-チア-9-デオキシ-9 β -クロロ-16,17,18,19,20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13,14-ジデヒドロ-PGF₁ α メチルエステル（化合物13）

(1) (3S)-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-シクロヘキシルプロパ-1-イン(6.58 g)をトルエン80 mlに溶解し、0℃でn-ブチルリチウム(3.0 M,

ヘキサン溶液、8.0 ml)を加え、同温度で30分間撹拌した。この溶液に0℃でジエチルアルミニウムクロリド(0.95 M, ヘキサン溶液、29.0 ml)を加え、室温まで30分間撹拌した。この溶液に室温で(4R)-2-(N,N-ジエチルアミノ)メチル-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)シクロペント-2-エン-1-オン(0.25 M, トルエン溶液、80.0 ml)を加え、15分間撹拌した。反応液をヘキサン(190 ml)-飽和塩化アンモニウム水溶液(190 ml)-塩酸水溶液(3 M, 56 ml)の混合液に撹拌しながら加えた後、有機層を分離し、飽和重曹水溶液(50 ml)で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後濃縮して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; ヘキサン: エーテル=10:1)で精製して(3R,4R)-2-メチレン-3-[(3S)-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-シクロヘキシルプロパ-1-イニル]-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)シクロペンタン-1-オン(7.92 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm;

0.07, 0.08 and 0.12 (3s, 12H), 0.88 (s, 18H), 0.92-1.92 (m, 11H),
2.32 (dd, $J=17.8, 7.4\text{Hz}$, 1H), 2.71 (dd, $J=17.8, 6.5\text{Hz}$, 1H), 3.48-3.58 (m, 1H),
4.11 (dd, $J=6.2, 1.4\text{Hz}$, 1H), 4.20-4.32 (m, 1H), 5.55 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H),
6.13 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H)

I R (neat) cm^{-1} ;

2930, 2850, 1375, 1640, 1470, 1380, 1255, 830, 770

(2) 上記(1)で得た化合物(3.86 g)及び5-メルカプトペンタン酸 メチルエステル(1.64 g)のトルエン(32 ml)溶液に、トリエチルボラン(1.0 M, ヘキサン溶液、0.81 ml)をアルゴン雰囲気下、0℃で加え、同温度で一夜放置した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、6-チア-16,17,18,19,20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13,14-ジデヒドロ-PGE₁ メチルエステル 11,15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)(1.02 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm;

0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.71-1.93 (m, 15H),
0.89 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 2.22 (dd, $J=18.2, 5.9\text{Hz}$, 1H), 2.33 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H),
2.40-2.59 (m, 1H), 2.53 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 2.71 (dd, $J=18.2, 6.0\text{Hz}$, 1H),

2.73-2.96 (m, 2H), 3.09-3.22 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 4.08 (dd, $J=6.3, 1.6\text{Hz}$, 1H),
4.29-4.41 (m, 1H)

I R (neat) cm^{-1} ;

2951, 2929, 2855, 2236, 1746, 1472, 1463, 1451, 1406, 1361, 1252, 1202, 1109,
1065, 1006, 939, 898, 837, 778, 669, 587

(3) 上記(2)で得た化合物(800mg)のメチルアルコール(12.8ml)溶液を0℃に冷却し、水素化ホウ素カリウム(138mg)を加え40分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した。濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 7: 1 ~ 4: 1)で精製して6-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)(500mg)及び6-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\beta}$ メチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)(248mg)を得た。

6-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm;

0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 6H), 0.84-2.24 (m, 18H), 0.89 (s, 9H),
0.90 (s, 9H), 2.34 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 2.50-2.64 (m, 4H), 2.74-2.88 (m, 2H),
3.67 (s, 3H), 4.08 (dd, $J=5.9, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.18-4.33 (m, 1H)

I R (neat) cm^{-1} ;

3435, 2928, 2854, 2232, 1741, 1471, 1462, 1450, 1385, 1361, 1251, 1205, 1110,
1062, 1005, 925, 898, 836, 776, 669

6-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\beta}$ メチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm;

0.07 (s, 3H), 0.08 (s, 6H), 0.11 (s, 3H), 0.82-2.08 (m, 18H), 0.88 (s, 9H),

0.90 (s, 9H), 2.27-2.40 (m, 3H), 2.47 (dd, $J=13.2, 10.3$ Hz, 1H),
2.58 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.65 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 2.99 (dd, $J=13.2, 4.2$ Hz, 1H),
3.68 (s, 3H), 4.04-4.30 (m, 3H)

I R (neat) cm^{-1} ;

3435, 2928, 2855, 2233, 1742, 1472, 1462, 1450, 1361, 1252, 1215, 1175, 1100,
1065, 1005, 897, 836, 777, 669

(4) アルゴン気流下、上記(3)で得た 6-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル 11, 15-ビス (tert-ブチルジメチルシリル エーテル) (490 mg) のピリジン (3.9 ml) 溶液に、0℃でメタンスルホニルクロリド (0.12 ml) を加え、室温にて2時間撹拌した。この溶液にテトラ n-ブチルアンモニウムクロリド (1.74 g) のトルエン (3.9 ml) 溶液を加え、45℃で一夜撹拌した。これに水を加え、n-ヘキサン抽出し、飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、濾過した。濾液を減圧下濃縮、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; n-ヘキサン : 酢酸エチル = 49 : 1) で精製し、6-チア-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル 11, 15-ビス (tert-ブチルジメチルシリル エーテル) (410 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm ;

0.08 (s, 6H), 0.09 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.78-0.92 (m, 15H), 0.88 (s, 9H),
0.90 (s, 9H), 2.14-2.40 (m, 3H), 2.34 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.51-2.64 (m, 1H),
2.58 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.81 (d, $J=5.3$ Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 4.03-4.34 (m, 2H),
4.09 (dd, $J=6.2, 1.8$ Hz, 1H)

I R (neat) cm^{-1} ;

3400, 2929, 2855, 2232, 1742, 1471, 1462, 1451, 1384, 1361, 1252, 1157, 1100, 927,
898, 836, 777, 668

(5) 上記(4)で得た化合物 (400 mg) のメチルアルコール (12.4 ml) 溶液に、室温で濃塩酸 (0.062 ml) を加え、2時間撹拌した。反応液を酢酸エチルと飽和重曹水の混合液に加え、有機層を分離した。水層を酢酸エチル抽出し、有

機層を合わせて飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した。濾液を減圧下濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；n-ヘキサン：酢酸エチル＝3：1～1：1）で精製して、標記化合物（238mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm ;

0.95-1.92 (m, 15H), 2.00 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 2.12 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H),
2.22-2.46 (m, 3H), 2.36 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 2.53-2.68 (m, 1H), 2.59 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H),
2.79 (dd, $J=13.6, 4.8\text{Hz}$, 1H), 2.88 (dd, $J=13.6, 5.3\text{Hz}$, 1H),
3.68 (s, 3H), 4.09-4.28 (m, 2H), 4.32-4.47 (m, 1H)

I R (neat) cm^{-1} ;

3400, 2926, 2852, 2235, 1739, 1723, 1449, 1275, 1210, 1174, 1011, 893, 832, 503

実施例 2

6-チア-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ （化合物 19）

実施例 1 で得た化合物（133mg）のメチルアルコール（10.6ml）-水（1.06ml）溶液に、水酸化リチウム・1水和物（67mg）を加え、室温で一夜攪拌した。1M塩酸を加え弱酸性とした後、酢酸エチル抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した。濾液を減圧下濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；酢酸エチル）で精製して、標記化合物（120mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm ;

0.92-2.01 (m, 21H), 2.14-3.06 (m, 9H), 2.72 (dd, $J=13.7, 5.3\text{Hz}$, 1H),
2.94 (dd, $J=13.7, 4.9\text{Hz}$, 1H), 4.09-4.27 (m, 2H), 4.34-4.47 (m, 1H)

I R (neat) cm^{-1} ;

3368, 2927, 2852, 2236, 1708, 1450, 1412, 1278, 1082, 1007, 893, 847, 758

実施例 3

4-オキサ-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル（化合物 46）

(1) 実施例 1 (1) で得た化合物（1.60g）及び 4-オキサ-6-ヨードヘキサ

ン酸 メチルエステル(2.16 g)のトルエン(13.5 ml)溶液に、水素化トリブチルスズ(2.25 ml)及びトリエチルボラン(1.0 M、ヘキサン溶液、0.34 ml)をアルゴン雰囲気下、0℃で加え、同温度で一夜放置した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13,14-ジデヒドロ-PGE₁ メチルエステル 11,15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)(1.22 g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ ppm ;

0.08(s, 3H), 0.09(s, 3H), 0.10(s, 3H), 0.12(s, 3H), 0.78-1.94(m, 15H),
0.89(s, 9H), 0.90(s, 9H), 2.07-2.30(m, 1H), 2.17(dd, J=18.2, 7.0Hz, 1H),
2.52-2.77(m, 2H), 2.61(t, J=6.4Hz, 2H), 3.44(t, J=6.2Hz, 2H), 3.60-3.84(m, 2H),
3.70(s, 3H), 4.08(dd, J=6.3, 1.4Hz, 1H), 4.22-4.36(m, 1H)

I R (neat) cm⁻¹ ;

2952, 2929, 2856, 2235, 1746, 1472, 1463, 1437, 1406, 1361, 1252, 1196, 1176,
1104, 1006, 939, 898, 837, 778, 669

(2) 上記(1)で得た化合物を用い、実施例1(3)と実質的に同様にして、下記の化合物を得た。

4-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13,14-ジデヒドロ-PGF_{1α} メチルエステル 11,15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ ppm ;

0.08(s, 3H), 0.09(2s, 6H), 0.10(s, 3H), 0.78-2.11(m, 18H), 0.88(s, 9H),
0.90(s, 9H), 2.41-2.52(m, 1H), 2.58(t, J=6.6Hz, 2H), 2.63(d, J=8.8Hz, 1H),
3.41-3.54(m, 2H), 3.69(s, 3H), 3.70(t, J=6.5Hz, 2H), 4.02-4.31(m, 2H),
4.07(dd, J=6.2, 2.0Hz, 1H)

I R (neat) cm⁻¹ ;

3468, 2929, 2855, 2229, 1745, 1472, 1463, 1451, 1361, 1337, 1252, 1196, 1106,
1072, 1005, 963, 939, 898, 836, 776, 668

4-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13,14-ジデヒドロ-PGF_{1β} メチルエステル 11,15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm ;

0.07 (s, 3H), 0.08 (s, 6H), 0.11 (s, 3H), 0.78-1.95 (m, 18H), 0.88 (s, 9H),
0.90 (s, 9H), 2.21 (ddd, $J=9.7, 6.6, 1.6\text{Hz}$, 1H), 2.25 (d, $J=4.2\text{Hz}$, 1H),
2.59 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 3.50 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 3.70 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 3.70 (s, 3H),
3.90-4.04 (m, 1H), 4.08 (dd, $J=6.2, 1.6\text{Hz}$, 1H), 4.16-4.30 (m, 1H)

I R (neat) cm^{-1} ;

3459, 2929, 2855, 2229, 1745, 1472, 1463, 1451, 1406, 1361, 1337, 1252, 1177,
1110, 1068, 1006, 927, 898, 836, 777, 669

(3) 上記(2)で得た4-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13,14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル 11,15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を用い、実施例1(4)と実質的に同様にして、4-オキサ-9-デオキシ-9 β -クロロ-16,17,18,19,20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13,14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル 11,15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm ;

0.07 (s, 3H), 0.08 (s, 6H), 0.10 (s, 3H), 0.80-2.20 (m, 18H), 0.88 (s, 9H),
0.90 (s, 9H), 2.29 (ddd, $J=8.8, 4.8, 1.8\text{Hz}$, 1H), 2.59 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 2H),
3.46 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 3.70 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.88-4.03 (m, 1H),
4.07 (dd, $J=6.3, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.20-4.31 (m, 1H)

I R (neat) cm^{-1} ;

2951, 2929, 2856, 2229, 1745, 1472, 1463, 1451, 1438, 1361, 1252, 1195, 1176,
1109, 1072, 1006, 962, 939, 898, 836, 814, 777, 669

(4) 上記(3)で得た化合物を用い、実施例1(5)と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm ;

0.84-1.91 (m, 15H), 2.04-2.37 (m, 4H), 2.08 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H),
2.10 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 2.59 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 3.48 (dt, $J=2.0, 6.2\text{Hz}$, 2H),
3.70 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.91-4.01 (m, 1H), 4.16 (dt, $J=1.8, 5.8\text{Hz}$, 1H),
4.32-4.42 (m, 1H)

I R (neat) cm^{-1} ;

3400, 2927, 2853, 2229, 1739, 1439, 1370, 1331, 1262, 1198, 1178, 1115, 1072,
1017, 893, 847, 757

実施例 4

4-オキサ-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α (化合物 5 2)

リパーゼ P S (2.27 g) の水 (44 ml) 懸濁液に、実施例 3 で得た化合物 (81 mg) のアセトン (4.34 ml) 溶液及びリン酸緩衝液 (pH = 7.0, 0.2 M, 2.2 ml) を加え 30℃ で一夜攪拌した。反応液を濾過し、濾液を 1 M 塩酸にて酸性とした後、硫酸アンモニウムにて塩析し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した。濾液を減圧濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル) にて精製し、標記化合物 (75 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm ;

0.80-1.91 (m, 18H), 2.13-2.36 (m, 4H), 2.59 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.44-3.61 (m, 2H),
3.72 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.92-4.01 (m, 1H), 4.19 (dd, J=6.1, 1.9Hz, 1H),
4.31-4.41 (m, 1H)

I R (neat) cm^{-1} ;

3367, 2928, 2854, 2235, 1717, 1450, 1261, 1196, 1114, 1009, 893, 832, 756, 688

実施例 5

4-チア-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α エチルエステル (化合物 5)

(1) 実施例 3 (1) において、4-オキサ-6-ヨードヘキサン酸 メチルエステルの代わりに、4-チア-6-ヨードヘキサン酸 エチルエステルを用い実施例 3 (1) と実質的に同様にして、4-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGE₁ エチルエステル 11, 15-ビス (tert-ブチルジメチルシリル エーテル) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ ppm ;

0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.78-1.96 (m, 15H),

0.89 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.27 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 2.08-2.36 (m, 1H),
 2.17 (dd, $J=18.3, 6.9$ Hz, 1H), 2.48-2.93 (m, 8H), 4.05-4.36 (m, 2H),
 4.16 (q, $J=7.1$ Hz, 2H)

I R (neat) cm^{-1} :

2929, 2855, 1745, 1472, 1463, 1450, 1407, 1372, 1342, 1250, 1100, 1072, 1006, 939,
 898, 884, 838, 778, 669, 586, 428

(2) 上記(1)で得た化合物を用い、実施例 1 (3)と実質的に同様にして、下記の化合物を得た。

4-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-
 P G F, α エチルエステル 11, 15-ビス (tert-ブチルジメチルシリル エーテル)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm ;

0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.81-2.09 (m, 19H),
 0.89 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.27 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 2.32-2.92 (m, 7H),
 4.04-4.23 (m, 1H), 4.08 (dd, $J=6.4, 2.0$ Hz, 1H), 4.16 (q, $J=7.1$ Hz, 2H),
 4.25-4.33 (m, 1H)

I R (neat) cm^{-1} :

3462, 2928, 2854, 1736, 1701, 1450, 1371, 1249, 1100, 898, 836, 776

4-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-
 P G F, β エチルエステル 11, 15-ビス (tert-ブチルジメチルシリル エーテル)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm ;

0.07 (s, 3H), 0.08 (s, 6H), 0.11 (s, 3H), 0.82-1.98 (m, 19H), 0.88 (s, 9H),
 0.90 (s, 9H), 1.27 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 2.17-2.86 (m, 5H), 2.60 (t, 6.8 Hz, 2H),
 3.93-4.28 (m, 2H), 4.08 (dd, $J=6.4, 1.8$ Hz, 1H), 4.16 (q, $J=7.1$ Hz, 2H)

I R (neat) :

3458, 2929, 2854, 1739, 1639, 1472, 1371, 1342, 1250, 1065, 898, 837, 777, 670

(3) 上記(2)で得た 4-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13,
 14-ジデヒドロ-P G F, α エチルエステル 11, 15-ビス (tert-ブチルジメチルシリ
 ル エーテル)を用い、実施例 1 (4)と同様にして、4-チア-9-デオキシ-9 β -
 クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-

PGF, α エチルエステル 11,15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm ;

0.07(s, 3H), 0.08(s, 6H), 0.09(s, 3H), 0.82-1.90(m, 16H), 0.88(s, 9H),
0.90(s, 9H), 1.27(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 2.05-2.18(m, 2H),
2.29(ddd, $J=9.0, 4.8, 1.8\text{Hz}$, 1H), 2.52-2.64(m, 4H), 2.74-2.83(m, 2H),
3.90-4.01(m, 1H), 4.08(dd, $J=6.2, 1.6\text{Hz}$, 1H), 4.16(q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H),
4.21-4.28(m, 1H)

IR (neat) cm^{-1} :

2929, 2855, 2229, 1739, 1471, 1371, 1342, 1251, 1138, 1099, 1068, 1006, 959, 898,
836, 777, 668

(4) 上記(3)で得た化合物を用い、実施例 1(5)と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm ;

0.95-1.91(m, 16H), 1.27(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 2.09-2.36(m, 4H),
2.32(ddd, $J=9.9, 6.4, 1.9\text{Hz}$, 1H), 2.50-2.67(m, 4H), 2.75-2.84(m, 2H),
3.88-4.01(m, 1H), 4.07-4.23(m, 1H), 4.16(q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 4.31-4.42(m, 1H)

IR (neat) :

3400, 2927, 2852, 2229, 1734, 1449, 1372, 1342, 1297, 1247, 1183, 1149, 1085,
1014, 892, 763, 685

実施例 6

4-チア-9-デオキシ-9 β -クロロ-16,17,18,19,20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13,14-ジデヒドロ-PGF, α (化合物 16)

実施例 5 で得た化合物を用い、実施例 4 と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm ;

0.84-1.92(m, 16H), 2.09-3.00(m, 12H), 3.89-4.01(m, 1H),
4.19(dd, $J=6.1, 1.9\text{Hz}$, 1H), 4.31-4.43(m, 1H)

I R (neat) cm^{-1} :

3367, 2927, 2853, 2235, 1712, 1449, 1415, 1334, 1260, 1188, 1149, 1084, 1008, 948,
895, 802, 758

実施例 7

6-チア-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-PGF₁ α メチルエステル(化合物 102)

(1) (1E, 3S)-1-ヨード-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-シクロヘキシル-1-プロペン(2.66 g)をエーテル 28 ml に溶解し、-78℃でtert-ブチルリチウム(1.7 M、ペンタン溶液、8.24 ml)を加え、同温度にて1時間攪拌後、リチウム 2-チエニルシアノキユウプレート(0.25 M、テトラヒドロフラン溶液、39.2 ml)を加え、さらに同温度にて20分間攪拌の後、(4R)-2-(N,N-ジエチルアミノ)メチル-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)シクロペンタ-2-エン-1-オン(0.25 M、エーテル溶液、28 ml)を加え、攪拌しながら1.5時間かけて0℃まで昇温した。反応液にヘキサン(70 ml)と飽和塩化アンモニウム水溶液(105 ml)を加え、ヘキサンで抽出し、飽和食塩水にて洗浄後乾燥、濃縮しシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチルエステル=30:1)により精製し、(3R, 4R)-2-メチレン-3-[(1E, 3S)-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-シクロヘキシル-1-プロペニル]-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)シクロペンタン-1-オン(910 mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ ppm :

0.00(s, 3H), 0.01(s, 3H), 0.04(s, 3H), 0.07(s, 3H), 0.73-1.89(m, 11H),
0.88(s, 9H), 0.90(s, 9H), 2.33(dd, J=17.9, 6.3Hz, 1H),
2.65(dd, J=17.9, 6.3Hz, 1H), 3.27-3.91(m, 2H), 4.07-4.20(m, 1H),
5.25(dd, J=2.5, 1.0Hz, 1H), 5.47(ddd, J=15.9, 7.2, 0.8Hz, 1H),
5.61(dd, J=15.5, 5.1Hz, 1H), 6.12(dd, J=2.9, 1.0Hz, 1H)

I R (neat) cm^{-1} ;

2954, 2929, 2856, 1734, 1642, 1472, 1451, 1388, 1361, 1253, 1113, 1071, 1006, 973,
943, 923, 900, 837, 776, 690

(2) 実施例 1 (2)において、(3R, 4R)-2-メチレン-3-[(3S)-3-(tert-ブチルジ

メチルシロキシ)-3-シクロヘキシルプロパ-1-イニル]-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)シクロペンタン-1-オンの代わりに上記(1)で得た化合物を用い、実施例1(2)と実質的に同様にして、6-チア-16,17,18,19,20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-PGE:メチルエステル 11,15-ビス(tert-ブチルジメチルシリルエーテル)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm ;

-0.01 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.70-1.86 (m, 15H),
0.88 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 2.12-2.94 (m, 4H), 2.32 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H),
2.51 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 2.72 (dd, $J=13.1, 4.7\text{Hz}$, 1H), 2.87 (dd, $J=13.1, 5.4\text{Hz}$, 1H),
3.67 (s, 3H), 3.77-3.90 (m, 1H), 4.02-4.20 (m, 1H), 5.50 (dd, $J=15.5, 6.9\text{Hz}$, 1H),
5.62 (dd, $J=15.5, 5.1\text{Hz}$, 1H)

I R (neat) cm^{-1} ;

2952, 2930, 2855, 1746, 1740, 1472, 1463, 1451, 1407, 1361, 1252, 1202, 1154,
1116, 1072, 1006, 978, 899, 837, 776, 670

(3) 上記(2)で得た化合物を用い、実施例1(3)と実質的に同様にして、下記の化合物を得た。

6-チア-16,17,18,19,20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-PGF: α メチルエステル 11,15-ビス(tert-ブチルジメチルシリルエーテル)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm ;

-0.01 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.05 (s, 6H), 0.72-2.08 (m, 19H), 0.87 (s, 9H),
0.89 (s, 9H), 2.33 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 2.42-2.95 (br, 1H), 2.54 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H),
2.61 (dd, $J=12.4, 5.1\text{Hz}$, 1H), 2.80 (dd, $J=12.4, 10.1\text{Hz}$, 1H), 3.67 (s, 3H),
3.79 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 3.96-4.09 (m, 1H), 4.18-4.34 (m, 1H),
5.33 (dd, $J=15.5, 8.5\text{Hz}$, 1H), 5.48 (dd, $J=15.5, 5.8\text{Hz}$, 1H)

I R (neat) cm^{-1} ;

3514, 2929, 2855, 1740, 1472, 1463, 1451, 1388, 1361, 1256, 1208, 1174, 1100,
1052, 1005, 973, 922, 900, 836, 776, 668

6-チア-16,17,18,19,20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-PGF: β メチルエステル 11,15-ビス(tert-ブチルジメチルシリルエーテル)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm ;

-0.01 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.03 (s, 6H), 0.72-2.16 (m, 19H), 0.86 (s, 9H),
0.90 (s, 9H), 2.25-2.88 (m, 3H), 2.33 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H),
2.37 (dd, $J=13.2, 10.7\text{Hz}$, 1H), 2.81 (dd, $J=13.2, 3.8\text{Hz}$, 1H), 3.67 (s, 3H),
3.76-3.86 (m, 1H), 3.96-4.28 (m, 2H), 5.33-5.54 (m, 2H)

I R (neat) ;

3459, 2952, 2929, 2855, 1740, 1472, 1463, 1451, 1361, 1256, 1208, 1174, 1116,
1067, 1006, 973, 923, 899, 836, 776, 670

(4) 上記(3)で得た 6-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-
PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を
用いて、実施例 1 (4)と実質的に同様にして、6-チア-9-デオキシ-9 β -クロロ
-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル 11,
15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm ;

-0.01 (s, 3H), 0.03 (s, 9H), 0.78-1.86 (m, 15H), 0.87 (s, 9H), 0.90 (s, 9H),
1.95-2.46 (m, 4H), 2.33 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 2.53 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H),
2.66 (dd, $J=13.0, 5.5\text{Hz}$, 1H), 2.75 (dd, $J=13.0, 5.4\text{Hz}$, 1H), 3.67 (s, 3H),
3.74-3.87 (m, 1H), 4.00-4.36 (m, 2H), 5.41 (dd, $J=15.4, 7.5\text{Hz}$, 1H),
5.53 (dd, $J=15.4, 5.3\text{Hz}$, 1H)

I R (neat) cm^{-1} ;

2952, 2929, 2855, 1740, 1472, 1463, 1451, 1436, 1388, 1361, 1256, 1203, 1170,
1100, 1006, 973, 939, 900, 836, 776, 670

(5) 上記(4)で得た化合物を用い、実施例 1 (5)と実質的に同様にして、標記化
化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm ;

0.80-2.46 (m, 21H), 2.34 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 2.54 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H),
2.64 (dd, $J=13.3, 5.2\text{Hz}$, 1H), 2.77 (dd, $J=13.3, 4.7\text{Hz}$, 1H), 3.68 (s, 3H),
3.78-3.91 (m, 1H), 4.09-4.36 (m, 2H), 5.51 (dd, $J=15.2, 7.4\text{Hz}$, 1H),
5.64 (dd, $J=15.2, 6.4\text{Hz}$, 1H)

I R (KBr) cm^{-1} ;

3469, 3366, 2925, 2851, 1741, 1715, 1451, 1432, 1350, 1290, 1232, 1169, 1142,
1073, 986, 970, 916, 890, 848, 741, 626, 494

実施例 8

6-チア-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-PGF $_{1\alpha}$ (化合物 103)

実施例 7 で得た化合物を用い、実施例 2 と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm ;

0.80-2.90 (m, 23H), 2.38 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 3.78-3.94 (m, 1H), 4.06-5.30 (m, 5H),
5.51 (dd, $J=15.3, 7.0\text{Hz}$, 1H), 5.63 (dd, $J=15.3, 6.3\text{Hz}$, 1H)

I R (neat) cm^{-1} ;

3368, 2924, 2853, 1708, 1450, 1413, 1278, 1224, 1083, 973, 892, 844, 757, 666

実施例 9

6-チア-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル (化合物 124)

(1) 実施例 7 (1) において、(1E, 3S)-1-ヨード-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-シクロヘキシル-1-プロパンの代わりに (3R)-1-ヨード-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-シクロヘキシルプロパンを用いて、実施例 7 (1) と実質的に同様にして、(3R, 4R)-2-メチレン-3-[(3R)-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-シクロヘキシル-1-プロピル]-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)シクロペンタン-1-オンを得た。

^1NMR (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm ;

0.02 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.55-1.85 (m, 15H),
0.88 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 2.24-2.38 (m, 1H), 2.53-2.72 (m, 1H),
2.62 (dd, $J=18.1, 5.9\text{Hz}$, 1H), 3.37-3.49 (m, 1H), 4.06-4.17 (m, 1H),
5.27-5.32 (m, 1H), 6.08 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H)

I R (neat) cm^{-1} ;

2954, 2929, 2856, 1734, 1642, 1473, 1463, 1362, 1256, 1089, 1072, 1006, 939, 836,

775, 670

(2) 実施例 1 (2) において、(3R, 4R)-2-メチレン-3-[(3S)-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-シクロヘキシルプロパ-1-イニル]-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)シクロペンタン-1-オンの代わりに上記(1)で得た化合物を用い、実施例 1 (2) と実質的に同様にして、6-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジヒドロ-PGE₁ メチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ ppm ;

0.03 (s, 6H), 0.05 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.78-1.88 (m, 21H), 0.88 (s, 9H),
0.89 (s, 9H), 2.21 (dd, J=18.1, 5.4Hz, 1H), 2.33 (t, J=7.3Hz, 2H),
2.51 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.59 (ddd, J=18.1, 6.2, 0.6Hz, 1H),
2.78 (dd, J=12.9, 7.1Hz, 1H), 2.87 (dd, J=12.9, 4.8Hz, 1H), 3.32-3.50 (m, 1H),
3.67 (s, 3H), 4.02-4.17 (m, 1H)

I R (neat) cm⁻¹ ;

2930, 2854, 1746, 1740, 1472, 1463, 1451, 1361, 1256, 1202, 1158, 1110, 1072,
1033, 1006, 940, 882, 836, 775, 668

(3) 上記(2)で得た化合物を用い、実施例 1 (3) と実質的に同様にして、下記の化合物を得た。

6-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジヒドロ-PGE₁ α メチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ ppm ;

0.03 (2s, 6H), 0.08 (s, 6H), 0.72-1.93 (m, 23H), 0.88 (s, 9H), 0.89 (s, 9H),
2.34 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.57 (t, J=6.9Hz, 2H), 2.63 (dd, J=12.5, 5.1Hz, 1H),
2.88 (dd, J=12.5, 9.0Hz, 1H), 2.96-3.12 (br, 1H), 3.32-3.45 (m, 1H), 3.67 (s, 3H),
3.94-4.04 (m, 1H), 4.10-4.30 (m, 1H)

I R (neat) cm⁻¹ ;

3514, 2929, 2855, 1740, 1472, 1463, 1451, 1436, 1387, 1361, 1256, 1202, 1174,
1089, 1072, 1029, 1006, 939, 868, 836, 774, 667

6-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジヒドロ-PGE

F, β メチルエステル 11, 15-ビス (tert-ブチルジメチルシリル エーテル)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm ;

0.03 (2s, 12H), 0.72-2.08 (m, 24H), 0.87 (s, 9H), 0.89 (s, 9H),
2.34 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 2.45 (dd, $J=12.9, 10.4\text{Hz}$, 1H), 2.57 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H),
2.82 (dd, $J=12.9, 4.4\text{Hz}$, 1H), 3.29-3.46 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.86-4.00 (m, 1H),
4.12-4.29 (m, 1H)

I R (neat) cm^{-1} ;

3436, 2929, 2855, 1740, 1472, 1463, 1451, 1361, 1256, 1208, 1174, 1083, 1072,
1006, 880, 835, 774, 668

(4) 上記 (3) で得た 6-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジヒドロ-PGF, α メチルエステル 11, 15-ビス (tert-ブチルジメチルシリル エーテル) を用い、実施例 1 (4) と実質的に同様にして、6-チア-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジヒドロ-PGF, α メチルエステル 11, 15-ビス (tert-ブチルジメチルシリル エーテル) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm ;

0.03 (s, 6H), 0.04 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.70-2.82 (m, 23H), 0.87 (s, 9H),
0.89 (s, 9H), 2.34 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 2.54 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H),
2.66 (dd, $J=13.0, 6.6\text{Hz}$, 1H), 2.75 (dd, $J=13.0, 6.6\text{Hz}$, 1H), 3.33-3.46 (m, 1H),
3.68 (s, 3H), 3.92-4.30 (m, 2H)

I R (neat) cm^{-1} ;

2929, 2855, 1741, 1472, 1463, 1451, 1386, 1361, 1256, 1202, 1170, 1088, 1072,
1006, 939, 899, 836, 812, 774, 669

(5) 上記 (4) で得た化合物を用い、実施例 1 (5) と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm ;

0.80-2.90 (m, 25H), 2.35 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 2.57 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H),
2.71 (dd, $J=13.1, 5.9\text{Hz}$, 1H), 2.80 (dd, $J=13.1, 5.3\text{Hz}$, 1H), 3.25-3.55 (m, 1H),
3.68 (s, 3H), 4.00-4.38 (m, 2H)

I R (neat) cm^{-1} ;

3400, 2924, 2853, 1740, 1450, 1418, 1348, 1273, 1208, 1175, 1088, 1063, 996, 892,
844, 503

実施例 10

6-チア-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ (化合物 127)

実施例 9 で得た化合物を用い、実施例 2 と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm ;

0.78-2.88 (m, 27H), 2.39 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 3.20-4.80 (br, 3H), 3.35-3.53 (m, 1H),
4.05-4.36 (m, 2H)

I R (neat) cm^{-1} ;

3368, 2924, 2853, 1708, 1450, 1418, 1278, 1224, 1088, 1063, 975, 893, 758, 667

実施例 11

3-オキサ-6-チア-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル (化合物 84)
(1) 実施例 1 (2) において、5-メルカプトペンタン酸 メチルエステルの代わりに5-メルカプト-3-オキサペンタン酸 メチルエステルを用い、実施例 1 (2) と実質的に同様にして、3-オキサ-6-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジヒドロ-PGE $_1$ メチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm ;

0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.82-1.92 (m, 11H),
0.89 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 2.22 (dd, $J=18.0, 6.4\text{Hz}$, 1H), 2.40-2.82 (m, 2H),
2.77 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 2.92 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 3.09-3.20 (m, 1H),
3.71 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.08 (dd, $J=6.2, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.13 (s, 2H),
4.28-4.42 (m, 1H)

I R (neat) cm^{-1} ;

2930, 2855, 2236, 1752, 1472, 1464, 1451, 1390, 1362, 1252, 1208, 1138, 1066,

1006, 940, 898, 837, 779, 670, 579

(1) 上記(1)で得た化合物を用い、実施例 1(3)と実質的に同様にして、下記の化合物を得た。

3-オキサ-6-チア-16,17,18,19,20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13,14-ジデヒドロ-PGF₁α メチルエステル 11,15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ ppm ;

0.08(s, 3H), 0.09(s, 3H), 0.10(s, 6H), 0.83-2.22(m, 15H), 0.88(s, 9H),
0.90(s, 9H), 2.50-2.64(m, 1H), 2.72-2.96(m, 4H), 3.74(t, J=6.6Hz, 2H),
3.76(s, 3H), 4.07(dd, J=6.4, 1.8Hz, 1H), 4.14(s, 2H), 4.18-4.33(m, 2H)

I R (neat) cm⁻¹

3514, 2929, 2855, 2235, 1758, 1472, 1464, 1451, 1388, 1362, 1251, 1214, 1138,
1100, 1062, 1006, 927, 898, 837, 777, 668

3-オキサ-6-チア-16,17,18,19,20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13,14-ジデヒドロ-PGF₁β メチルエステル 11,15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ ppm ;

0.07(s, 3H), 0.08(s, 6H), 0.11(s, 3H), 0.83-2.09(m, 15H), 0.88(s, 9H),
0.90(s, 9H), 2.35(ddd, J=10.0, 6.3, 1.8Hz, 1H), 2.46-3.12(m, 4H),
3.67-3.81(m, 2H), 3.76(s, 3H), 4.05-4.30(m, 2H), 4.08(dd, J=6.3, 1.6Hz, 1H),
4.13(s, 2H)

I R (neat) cm⁻¹ ;

3469, 2952, 2929, 2855, 2236, 1758, 1472, 1463, 1451, 1389, 1361, 1252, 1214,
1138, 1066, 1006, 927, 898, 837, 777, 669

(3) アルゴン気流下、上記(2)で得た 3-オキサ-6-チア-16,17,18,19,20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13,14-ジデヒドロ-PGF₁α メチルエステル 11,15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を用い、実施例 1(4)と実質的に同様にして、3-オキサ-6-チア-9-デオキシ-9β-クロロ-16,17,18,19,20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13,14-ジデヒドロ-PGF₁α メチルエステル 11,15-ビ

ス(*tert*-ブチルジメチルシリル エーテル)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm ;

0.07(s, 3H), 0.08(s, 3H), 0.09(s, 3H), 0.11(s, 3H), 0.82-1.92(m, 11H),
0.88(s, 9H), 0.90(s, 9H), 2.13-2.42(m, 3H), 2.57(ddd, $J=9.1, 5.3, 1.8\text{Hz}$, 1H),
2.81(t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 2.88(dd, $J=5.4, 0.8\text{Hz}$, 2H), 3.74(t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H),
3.77(s, 3H), 4.05-4.34(m, 2H), 4.08(dd, $J=6.2, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.14(s, 2H)

I R (neat) cm^{-1} ;

2952, 2929, 2855, 2236, 1758, 1746, 1472, 1464, 1451, 1389, 1362, 1252, 1208,
1138, 1100, 1006, 939, 898, 837, 777, 669

(4) 上記(3)で得た化合物を用い、実施例 1 (5)と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm ;

0.92-2.00(m, 13H), 2.22-2.48(m, 3H), 2.65(ddd, $J=10.0, 6.4, 1.9\text{Hz}$, 1H),
2.83(t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 2.92(d, $J=5.1\text{Hz}$, 2H), 3.75(t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 3.77(s, 3H),
4.10-4.29(m, 2H), 4.15(s, 2H), 4.33-4.46(m, 1H)

I R (neat) cm^{-1} ;

3400, 2925, 2853, 2236, 1752, 1746, 1440, 1288, 1218, 1138, 1083, 1011, 955, 893,
834, 704, 579

実施例 1 2

3-オキサ-6-チア-9 β -クロロ-13,14-ジデヒドロ-16,17,18,19,20-ペンタノ
ル-15-シクロヘキシル-9-デオキシ-PGF $_{1\alpha}$ (化合物 9 7)

実施例 1 1 で得た化合物を用い、実施例 2 と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm ;

0.92-1.94(m, 11H), 2.16-2.48(m, 3H), 2.64(ddd, $J=10.1, 6.8, 1.8\text{Hz}$, 1H),
2.72-3.07(m, 2H), 2.83(t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 3.77(t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 3.92-4.64(m, 6H),
4.17(s, 2H)

I R (neat) cm^{-1} ;

3368, 2924, 2854, 2236, 1734, 1450, 1429, 1348, 1278, 1230, 1132, 1083, 1008, 954,

893, 834, 758, 676, 578

実施例 13

3, 6-ジチア-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α メチルエステル(化合物 77)

(1) 実施例 1 (2) において、5-メルカプトペンタン酸 メチルエステルの代わりに5-メルカプト-3-チアペンタン酸 メチルエステルを用い、実施例 1 (2) と実質的に同様にして、3, 6-ジチア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGE₁ メチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ ppm ;

0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.84-1.93 (m, 11H),
0.89 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 2.22 (dd, J=18.0, 6.4Hz, 1H), 2.41-2.55 (m, 1H),
2.64-2.96 (m, 7H), 3.07-3.18 (m, 1H), 3.27 (s, 2H), 3.75 (s, 3H),
4.09 (dd, J=6.4, 1.5Hz, 1H), 4.29-4.41 (m, 1H)

I R (neat) cm⁻¹ ;

2929, 2855, 2236, 1746, 1472, 1464, 1436, 1407, 1390, 1362, 1257, 1121, 1065,
1006, 940, 898, 837, 778, 670

(2) 上記 (1) で得た化合物を用い、実施例 1 (3) と実質的に同様にして、下記の化合物を得た。

3, 6-ジチア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α メチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ ppm ;

0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 6H), 0.84-2.20 (m, 15H), 0.89 (s, 9H),
0.90 (s, 9H), 2.50-2.64 (m, 1H), 2.73-2.96 (m, 6H), 3.27 (s, 2H), 3.75 (s, 3H),
4.08 (dd, J=6.2, 1.8Hz, 1H), 4.20-4.33 (m, 2H)

I R (neat) cm⁻¹ ;

3436, 2929, 2855, 2236, 1740, 1472, 1463, 1436, 1387, 1362, 1256, 1100, 1062,
1006, 898, 836, 777, 670

3, 6-ジチア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒド

ロ-PGF₁β メチルエステル 11,15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ ppm ;

0.07 (s, 3H), 0.08 (s, 6H), 0.11 (s, 3H), 0.83-2.07 (m, 15H), 0.88 (s, 9H),
0.90 (s, 9H), 2.36 (ddd, J=10.0, 6.4, 1.5Hz, 1H); 2.49-3.06 (m, 4H),
2.56 (dd, J=13.2, 9.4Hz, 1H), 3.00 (dd, J=13.2, 4.3Hz, 1H), 3.27 (s, 2H),
3.75 (s, 3H), 4.04-4.31 (m, 3H)

I R (neat) cm⁻¹ ;

3468, 2929, 2855, 2236, 1740, 1472, 1464, 1436, 1388, 1362, 1338, 1279, 1252,
1100, 1066, 1006, 898, 836, 777, 670

(3) 上記(2)で得た 3,6-ジチア-16,17,18,19,20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13,14-ジデヒドロ-PGF₁α メチルエステル 11,15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を用い、実施例1(4)と実質的に同様にして、3,6-ジチア-9-デオキシ-9β-クロロ-16,17,18,19,20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13,14-ジデヒドロ-PGF₁α メチルエステル 11,15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ ppm ;

0.08 (s, 6H), 0.09 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.80-1.92 (m, 11H), 0.88 (s, 9H),
0.90 (s, 9H), 2.14-2.39 (m, 3H), 2.57 (ddd, J=9.1, 5.0, 1.6Hz, 1H),
2.74-2.96 (m, 6H), 3.27 (s, 2H), 3.75 (t, J=6.7Hz, 2H), 4.05-4.34 (m, 2H),
4.09 (dd, J=6.3, 1.6Hz, 1H)

I R (neat) cm⁻¹ ;

2929, 2855, 2236, 1740, 1472, 1464, 1436, 1389, 1362, 1278, 1257, 1100, 1006, 962,
927, 898, 836, 778, 669, 588

(5) 上記(4)で得た化合物を用い、実施例1(5)と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ ppm ;

0.98-2.02 (m, 13H), 2.22-2.47 (m, 3H), 2.62 (ddd, J=10.1, 6.4, 1.8Hz, 1H),
2.75-2.99 (m, 6H), 3.28 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.10 (m, 2H), 4.06-4.27 (m, 2H),
4.32-4.47 (m, 1H)

I R (neat) cm^{-1} ;

3400, 2925, 2852, 2236, 1734, 1730, 1436, 1284, 1203, 1142, 1083, 1008, 893, 833,
773, 692, 578

実施例 1 4

3, 6-ジチア-9-デオキシ-9 α -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ β メチルエステル(化合物 1 9 3)

(1) 実施例 1 3 (2) で得た 3, 6-ジチア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ β メチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を用い、実施例 1 (4) と実質的に同様にして、3, 6-ジチア-9-デオキシ-9 α -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ β メチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を得、次いで、実施例 1 (5) と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ ppm ;

0.87-2.34 (m, 15H), 2.57-3.00 (m, 8H), 3.28 (s, 2H), 3.75 (s, 3H),
4.12-4.40 (m, 2H), 4.53-4.63 (m, 1H)

I R (neat) cm^{-1} ;

3400, 2924, 2851, 2236, 1734, 1436, 1283, 1141, 1082, 1009, 893, 837, 689

実施例 1 5

3, 6-ジチア-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF₁ α (化合物 8 9)

実施例 1 3 で得た化合物を用いて、実施例 2 と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ ppm ;

0.92-2.00 (m, 11H), 2.15-3.12 (m, 10H), 3.23 (d, J=14.2Hz, 1H),
3.32 (d, J=14.2Hz, 1H), 3.57-4.03 (br, 3H), 4.06-4.28 (m, 1H),
4.24 (dd, J=6.2, 2.0Hz, 1H), 4.34-4.49 (m, 1H)

I R (neat) cm^{-1} ;

3368, 2925, 2853, 2236, 1718, 1450, 1424, 1278, 1206, 1149, 1082, 1005, 957, 921,

893, 876, 833, 758, 670, 578

試験例 [ウシ胎児気管由来細胞 E B T r [N B L - 4] における c A M P 産生促進作用の測定]

I t o らの方法 (J. Pharmacol., 99, 13-14 (1990)) に従った。

24 ウェルプレート (住友ベークライト社製) に、ウシ胎児気管由来細胞 E B T r [N B L - 4] (大日本製薬社製) を 6×10^4 セル/ウェルで撒き、増殖培地 (10% コウシ血清、2 mM グルタミン、非必須アミノ酸を含む MEM アール培地) で 48 時間培養した。続いて、被験化合物及び 0.5 mM の 3-イソブチル-1-メチルキサンチンを含む 0.5 ml の増殖培地で 15 分間培養した。反応終了後、細胞をリン酸緩衝液 (Ca^{++} , Mg^{++} 不含) で洗浄し、65% エタノール水溶液 0.6 ml を加え 4℃ で 1 時間放置し、生成した c A M P を抽出した。溶媒を遠心エバポレーターで留去した後、c A M P 量を c A M P E I A S y s t e m (アマシャム社製) を用いて測定した。

P G D₂ を 10 μ M の濃度で添加して求められる c A M P 量を 100% としたときの 50% の c A M P 量を産生するために必要な薬物濃度を、E C₅₀ 値として求めた。

この結果を表 1 に示した。

表 1

化合物	c A M P 産生促進作用 E C ₅₀ (nM)
化合物 19	17.3
化合物 97	5.13
P G D ₂	124

注) 表中の化合物 19 及び 97 は、前記実施例で製造した化合物である。被験化合物はエタノール溶液とし、コントロールは溶媒処理群として比較を行った。

以上の結果、化合物 19 及び 97 は、強力な c A M P 産生促進作用を有するこ

とが判る。

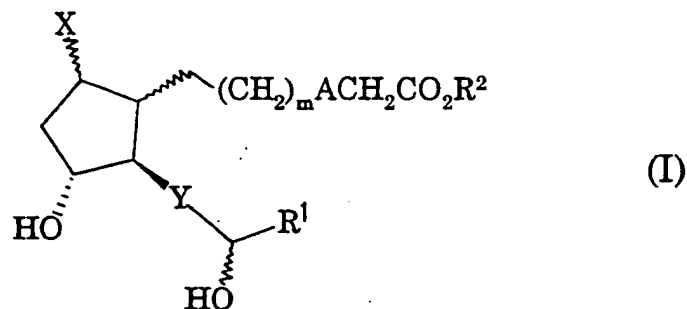
産業上の利用可能性

本発明化合物はプロスタグランジンD₂様のアゴニスト作用を示し、腎疾患、虚血性心疾患及び心不全、高血圧などの循環器疾患並びに緑内障等の治療剤として有用である。

また、本発明化合物は十分な睡眠誘発作用を有し、しかも安定性、脳内移行性も優れており、睡眠誘発作用を示す医薬として有用である。

請 求 の 範 囲

1. 式(I)



[式中、Xは α 又は β 置換のハロゲン原子を示し、
Yはエチレン基、ビニレン基又はエチニレン基を示し、
Aは式 $O(CH_2)_n$ 、

式 $S(O)_p(CH_2)_n$ 、

式 $O(CH_2)_qO(CH_2)_r$ 、

式 $O(CH_2)_qS(O)_p(CH_2)_r$ 、

式 $S(O)_p(CH_2)_qS(O)_p(CH_2)_r$ 又は

式 $S(O)_p(CH_2)_qO(CH_2)_r$

(各式中、nは1～5の整数を示し、pは0、1又は2を示し、qは1～3の整数を示し、rは0又は1を示す。)で表される基を示し、

R^1 は C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{1-4} アルキル C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル C_{1-4} アルキル基、 C_{5-10} アルキル基、 C_{5-10} アルケニル基、 C_{5-10} アルキニル基又は架橋環式炭化水素基を示し、

R^2 は水素原子、 C_{1-10} アルキル基又は C_{3-10} シクロアルキル基を示し、

mは0、1又は2を示す。]で表されるプロスタグランジン誘導体、その製薬学的に許容される塩又はその水和物。

2. 式(I)において、 R^1 が C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{1-4} アルキル C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル C_{1-4} アルキル基、 C_{5-10} 分枝鎖状アルキル基、 C_{5-10} 分枝鎖状アルケニル基、 C_{5-10} 分枝鎖状アルキニル基又は架橋環式

炭化水素基である請求の範囲 1 に記載のプロスタグランジン誘導体、その製薬学的に許容される塩又はその水和物。

3. 式(I)において、Xが α 又は β 置換の塩素原子又は臭素原子であり、 R^1 が C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル C_{1-4} アルキル基又は C_{5-10} 分枝鎖状アルケニル基であり、 R^2 が水素原子又は C_{1-10} アルキル基である請求の範囲 2 に記載のプロスタグランジン誘導体、その製薬学的に許容される塩又はその水和物。

4. 式(I)において、Yがビニレン基である請求の範囲 1～3 のいずれかに記載のプロスタグランジン誘導体、その製薬学的に許容される塩又はその水和物。

5. 式(I)において、Yがエチニレン基である請求の範囲 1～3 のいずれかに記載のプロスタグランジン誘導体、その製薬学的に許容される塩又はその水和物。

6. 式(I)において、

Aが式 $S(O)_p(CH_2)_n$ 、

式 $S(O)_p(CH_2)_qS(O)_r(CH_2)_r$ 又は

式 $S(O)_p(CH_2)_qO(CH_2)_r$ (各式中、 n は1～5の整数を示し、 p は0、1又は2を示し、 q は1～3の整数を示し、 r は0又は1を示す。)で表される基である請求の範囲 1～5 のいずれかに記載のプロスタグランジン誘導体、その製薬学的に許容される塩又はその水和物。

7. $p=0$ である請求の範囲 6 に記載のプロスタグランジン誘導体、その製薬学的に許容される塩又はその水和物。

8. 請求の範囲 1～7 のいずれかに記載のプロスタグランジン誘導体、その製薬学的に許容される塩又はその水和物を有効成分とする医薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06162

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07C405/00, A61K31/5575, A61P9/10, 27/06, 25/20, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07C405/00, A61K31/5575, A61P9/10, 27/06, 25/20, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CA (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP, 510154, A1 (Schering A.G.), 28 October, 1992 (28.10.92) & JP, 5-503713, A	1-8
X	JP, 7-285929, A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 31 October, 1995 (31.10.95), pages 2 to 5 (Family: none)	1-8
X	WO, 95/18101, A1 (Taisho Pharmaceutical Co.), 06 July, 1995 (06.07.95) & JP, 7-233144, A	1-8
X	WO, 95/06634, A1 (Schering A.G.), 09 March, 1995 (09.03.1995) & JP, 9-501943, A	1-8
X	WO, 94/08959, A1 (Taisho Pharmaceutical Co.), 28 April, 1994 (28.04.94) & JP, 6-192218, A	1-8

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
04 December, 2000 (04.12.00)

Date of mailing of the international search report
19 December, 2000 (19.12.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07C405/00, A61K31/5575, A61P9/10, 27/06, 25/20, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07C405/00, A61K31/5575, A61P9/10, 27/06, 25/20, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CA (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP, 510154, A1 (Schering A. G.) 28. 10月. 1992 (28. 10. 92) & JP, 5-503713, A	1-8
X	JP, 7-285929, A (大正製薬株式会社) 31. 10月. 1995 (31. 10. 95) 第2-5頁 (ファミリーなし)	1-8
X	WO, 95/18101, A1 (Taisho Pharmaceutical Co.) 6. 7月. 1995 (06. 07. 95) & JP, 7-233144, A	1-8

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

04. 12. 00

国際調査報告の発送日

19.12.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

前田 憲彦

印

4H

8318

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO, 95/06634, A1 (Schering A. G.) 9. 3月. 1995 (09. 03. 1995) & JP, 9-501943, A	1-8
X	WO, 94/08959, A1 (Taisho Pharmaceutical Co.) 28. 4月. 1994 (28. 04. 94) & JP, 6-192218, A	1-8